Obțineți acces complet și multe altele la

ExpertConsult.com

EDIȚIA A TREIA

HIPERTENSIUNEA

A COMPANION TO **BRAUNWALD'S**

HEART DISEASE



GEORGE L. BAKRIS
MATTHEW SORRENTINO

ELSEVIER



EDIȚIA A TREIA

HIPERTENSIUNEA

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

George L. Bakris, MD, FAHA, FASN, FASH
profesor de medicină
Director, ASH Comprehensive Hypertension Center
Secția de Endocrinologie, Diabet și Metabolism
Universitatea de Medicină din Chicago
Chicago, Illinois

Matthew J. Sorrentino, MD, FACC, FASH
profesor de medicină
Secția de Cardiologie
Universitatea de Medicină din Chicago
Chicago, Illinois

ELSEVIER

ELSEVIER

1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

HIPERTENSIUNEA: UN COMPONENT AL BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD,
EDIȚIA A TREIA ISBN: 978-0-323-42973-3

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiențe ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Edițiile anterioare au drepturi de autor pentru 2013 și 2007.

Datele de catalogare în publicație ale Bibliotecii Congresului

Nume: Bakris, George L., 1952- editor. | Sorrentino, Matthew J., editor.
Titlu: Hypertension : a companion to Braunwald's heart disease / [editat de] George L. Bakris, Matthew J. Sorrentino.
Alte titluri: Hipertensiune arterială (negru) | Completat de (expresie): boala cardiacă a lui Braunwald. ediția a 10-a.
Descriere: Ediția a treia. | Philadelphia, PA : Elsevier, [2018] | Completat de: Braunwald's heart disease / editat de Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. ediția a 10-a. 2015. | Include referințe bibliografice și index.
Identificatori: LCCN 2016054229 | ISBN 9780323429733 (copertă cartonată: hârtie alk.)
Subiecte: | MESH: Hipertensiune arterială
Clasificare: LCC RC681 | NLM WG 340 | DDC 616.1/2--dc23
Înregistrare LC disponibilă la https://lccn.loc.gov/2016054229

Strategist de conținut: Dolores Meloni
Specialist senior în dezvoltare de conținut: Marybeth Thiel
Manager Servicii de Publicare: Catherine Jackson
Manager senior de proiect: Daniel Fitzgerald
Designer: Renee Duenow

Tipărit în China.
Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1



Colaboratori

Ailia W. Ali, MD
Fellow, Medicina somnului, Divizia de Medicină Pulmonară, Alergiilor și Îngrijirii Critice, Universitatea din Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, Statele Unite ale Americii

Radica Z. Alicic, MD, FHM
Director asociat pentru cercetare, Providence Health Care, profesor clinic asociat de medicină, Universitatea din Washington, Școala de Medicină, Spokane, Washington, Statele Unite ale Americii

Laurence Amar, MD, PhD
Unitate de hipertensiune arterială, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Universitatea Paris-Descartes, Paris, Franța

Saif Anwaruddin, MD
Profesor asistent de medicină și co-director, Programul de valve transcateter, Medicină cardiovasculară, Universitatea din Pennsylvania, Școala de Medicină, Philadelphia, Pennsylvania, Statele Unite ale Americii

Lawrence J. Appel, MD, MPH
C. David Molina profesor de medicină, Johns Hopkins University School of Medicine; Director, Centrul Welch pentru Prevenire, Epidemiologie și Cercetare Clinică, Universitatea Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Statele Unite ale Americii

Phyllis August, MD, MPH
Ralph A. Baer MD Profesor de cercetare în medicină, nefrologie și hipertensiune arterială, New York Presbyterian/Weill Cornell Medicine, New York, New York, Statele Unite ale Americii

Michel Azizi, MD, PhD
Unitate de hipertensiune arterială, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Universitatea Paris-Descartes, Paris, Franța

George L. Bakris, MD, FAHA, FASN, FASH
Profesor de medicină, director, ASH Comprehensive Hypertension Center, Secția de Endocrinologie, Diabet și Metabolism, Universitatea de Medicină din Chicago, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

José R. Banegas, MD
Profesor de Medicină Preventivă și Sănătate Publică, Universidad Autónoma de Madrid/IdiPAZ–CIBERESP, Madrid, Spania

Robert L. Bard, MA
Cercetare asociat, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Universitatea din Michigan, Ann Arbor, Michigan, Statele Unite

Orit Barrett, MD
Rezident senior, Departamentul de Medicină D, Centrul Medical al Universității Soroka, Facultatea de Științe ale Sănătății, Universitatea Ben-Gurion din Negev, Beer Sheva, Israel

Athanase Benetos, MD, PhD
Șef, Medicină Geriatrică, Université de Lorraine, Nancy, Franța

Kenneth E. Bernstein
Director de patologie experimentală, profesor de științe biomedicale, patologie și medicină de laborator, Centrul Medical Cedars-Sinai, Los Angeles, California, Statele Unite ale Americii

Deepak L. Bhatt, MD, MPH
Director executiv al intervenției cardiovasculare
Programe, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center; Medic senior, Brigham and Women's Hospital; Investigator principal, TIMI Study Group, profesor de medicină, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Statele Unite

Italo Biaggioni, MD
Profesor de Medicină și Farmacologie, Director Asociat, Centrul de Cercetare Clinică, Centrul de Disfuncție Autonomă Vanderbilt, Divizia de Farmacologie Clinică, Școala de Medicină a Universității Vanderbilt, Nashville, Tennessee, Statele Unite ale Americii

Roger S. Blumenthal, MD
Kenneth Jay Pollin Profesor de cardiologie și director, Școala de Medicină a Universității Johns Hopkins și Centrul Ciccarone pentru Prevenirea Bolilor Inimii, Baltimore, Maryland, Statele Unite ale Americii

Guillaume Bobrie, MD
Unitate de hipertensiune, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, Franța

Robert D. Brook, MD
Profesor de Medicină Internă, Divizia de Medicină Cardiovasculară; Director, ASH Comprehensive Hypertension Center, Universitatea din Michigan, Ann Arbor, Michigan, Statele Unite

J. Brian Byrd, MD, MS
Profesor asistent de Medicină, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Universitatea din Michigan, Ann Arbor, Michigan, Statele Unite

Barry L. Carter, PharmD, FCCP, FAHA, FASH, FAPHA
Patrick E. Keefe Profesor de Farmacie, Departamentul de Practică și Știință Farmacie, Colegiul de Farmacie; Profesor, Departamentul de Medicină de Familie, Colegiul de Medicină, Universitatea din Iowa, Iowa City, Iowa, Statele Unite ale Americii

Debbie L. Cohen, MD
Profesor asociat de medicină, Perelman School of Medicine—Divizia renală, electrolitică și hipertensiune arterială, Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, Statele Unite ale Americii

William C. Cushman, MD
Șef, Medicină Preventivă, Serviciu Medical, Centrul Medical Afaceri Veteranilor; Profesor, Medicină Preventivă, Medicină și Fiziologie, Universitatea din Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, Statele Unite ale Americii

Peter Wilhelmus De Leeuw, MD, PhD
Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universității Maastricht, Maastricht, Țările de Jos;
Departamentul de Medicină, Centrul Medical Zuyderland, Geleen/Heerlen, Țările de Jos

Georg B. Ehret, MD
Médecin Adjoint Agrégé et Chargé de Cours, Cardiologie, Departamentul de Specialități de Medicină, Spitalele Universitare Geneva, Geneva, Elveția; Cercetare asociat, Institutul McKusick-Nathans de Medicină Genetică, Școala de Medicină a Universității Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Statele Unite

William J. Elliott, MD, PhD
Profesor de Medicină Preventivă, Medicină Internă și Farmacologie, Universitatea de Științe a Sănătății din Pacific Northwest, Președinte, Departamentul de Științe Biomedicale; Șef, Divizia de Farmacologie, Universitatea Pacific Northwest de Științe ale Sănătății, Yakima, Washington, Statele Unite

Michael E. Ernst, PharmD, FCCP
Profesor, Departamentul de Practică și Știință Farmacie, Colegiul de Farmacie; Profesor, Departamentul de Medicină de Familie, Colegiul de Medicină, Universitatea din Iowa, Iowa City, Iowa, Statele Unite ale Americii

Muhammad U. Farooq, MD, FACP, FAHA
Divizia de AVC și Neurologie Vasculară, Mercy Health Hauenstein Neurosciences, Grand Rapids, Michigan, Statele Unite ale Americii

Anne-Laure Faucon, MD
Unitate de hipertensiune arterială, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Universitatea Paris-Descartes, Paris, Franța

Lauren Fishbein, MD, PhD
Profesor asistent de medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Colorado, Departamentul de Medicină, Divizia de Endocrinologie, Metabolism și Diabet, Aurora, Colorado, Statele Unite ale Americii

Joseph T. Flynn, MD, MS
Șef, Divizia de Nefrologie, Spitalul de Copii din Seattle;
Profesor, Departamentul de Pediatrie, Universitatea din Washington, Școala de Medicină, Seattle, Washington, Statele Unite

Toshiro Fujita, MD, PhD
Șef, Divizia de Epigenetică Clinică, Centrul de Cercetare pentru Știință și Tehnologie Avansată, Universitatea din Tokyo, profesor emerit, Universitatea din Tokyo, Tokyo, Japonia

Mary G. George, MD, MSPH, FACS
Ofițer medical principal și director asociat adjunct pentru știință, Divizia pentru prevenirea bolilor de inimă și a accidentului vascular cerebral, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, Statele Unite ale Americii

Philip B. Gorelick, MD, MPH, FACP, FAAN, FANA, FAHA
Director medical, Mercy Health Hauenstein Neurosciences; Profesor, Departamentul de Știință Translațională și Medicină Moleculară, Colegiul de Medicină Umană a Universității de Stat din Michigan, Grand Rapids, Michigan, Statele Unite ale Americii

Elvira O. Gosmanova, MD
Șeful Secției de Nefrologie, Serviciul Medical, Centrul Medical Samuel S Stratton VA, Profesor asociat de Medicină, Divizia de Nefrologie, Departamentul de Medicină, Colegiul Medical Albany, Albany, New York, Statele Unite ale Americii

Carlene M. Grim, BSN, MSN, SpDN
Fondator și președinte, Shared Care Research and Education Consulting, Inc., Stateline, Nevada, Statele Unite

Clarence E. Grim, MS, MD, FACP, FAHA, FASH
Proprietar, Consultanță pentru hipertensiune arterială, Stateline, Nevada; Senior Consult, Shared Care Research and Education Consulting, Inc., Stateline, Nevada; Profesor (semi) pensionat de Medicină, Colegiul Medical din Wisconsin, UCLA și Indiana U.; Specialist în medicină internă, geriatrie, hipertensiune, Statele Unite ale Americii

Rajeev Gupta, MD, PhD
Președinte, Cardiologie Preventivă și Medicină Internă, Centrul de Îngrijire a Inimii Eterne și Institutul de Cercetare, Jaipur, India

John E. Hall, dr
Arthur C. Guyton profesor și președinte, Departamentul de Fiziologie și Biofizică; Director, Centrul de Cercetare a Obezității din Mississippi, Centrul Medical al Universității din Mississippi, Jackson, Mississippi, Statele Unite

Michael E. Hall, MD, MS
Profesor asistent de Medicină, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universității din Mississippi, Jackson, Mississippi, Statele Unite ale Americii

Coral D. Hanevold, MD
Profesor clinic de Pediatrie, Universitatea din Washington, Spitalul de Copii din Seattle, Divizia de Nefrologie, Seattle, Washington, Statele Unite ale Americii

David G. Harrison, MD
Betty și Jack Bailey Profesor de Medicină, Farmacologie Clinică, Departamentul de Medicină, Universitatea Vanderbilt, Nashville, Tennessee, Statele Unite ale Americii

Qi-Fang Huang, MD, PhD
Cercetare asociat, Institutul de Hipertensiune din Shanghai, Shanghai, China

Alun Hughes, BSc, MB, BS, PhD
Profesor de Fiziologie și Farmacologie Cardiovasculară, Institutul de Științe Cardiovasculare, Facultatea de Pop
Științe ale Sănătății, University College London, Londra, Regatul Unit

Philip Joseph, MD
profesor asistent de medicină, Universitatea McMaster, Hamilton, Ontario, Canada; Investigator, Institutul de Cercetare în Sănătatea Populației, Hamilton Health Sciences și McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada



Kazuomi Kario, MD, PhD
Profesor și președinte, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi, Japonia

Kunal N. Karmali, MD, MS
Instructor clinic, Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

Anastasios Kollias, MD, PhD
Universitatea Națională și Kapodistriană Clinică din Atena Fellow, Centrul de hipertensiune STRIDE-7, Universitatea Națională și Kapodistriană din Atena, Departamentul III de Medicină, Spitalul Sotiria, Atena, Grecia

Juan Eugenio Ochoa, MD, PhD
Cercetător, Departamentul de Științe Cardiovasculare, Neurale și Metabolice, Spitalul S. Luca, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

Takeyoshi Ota, MD, PhD
Profesor asociat de Chirurgie, Departamentul de Chirurgie; Co-director, Centrul pentru Boli Aortice, Secția de Chirurgie Cardiac și Toracic, Universitatea din Chicago, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

Christian Ott, MD
Profesor asistent, Departamentul de Nefrologie și Hipertensiune, Universitatea Friedrich-Alexander Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germania

Luke J. Laffin, MD
Fellow Cardiologie, Departamentul de Medicină, Universitatea din Chicago, Medicină și Științe Biologice, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

Lewis Landsberg, MD
Irving S. Cutter Profesor de medicină, Universitatea Northwestern, Școala de Medicină Feinberg, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM, FACC FAHA
Președinte și Eileen M. Foell Profesor, Medicină Preventivă, Școala de Medicină Feinberg de la Northwestern University, Decan principal asociat pentru cercetare clinică și translațională, Școala de Medicină Feinberg de la Northwestern University, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

Anne-Marie Madjalian, MD
Unitate de hipertensiune arterială, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Universitatea Paris-Descartes, Paris, Franța

Line Malha, MD
Instructor în medicină, nefrologie, hipertensiune arterială și medicină de transplant, Weill Cornell Medicine, New York, New York, Statele Unite ale Americii

Dr. Giuseppe Mancia
Profesor emerit de medicină, Universitatea din Milano-Bicocca, Milano, Italia

John W. McEvoy, MB BCh BAO, MHS
Profesor asistent, Divizia de Cardiologie, Școala de Medicină a Universității Johns Hopkins și Centrul Ciccarone pentru Prevenirea Bolilor Inimii, Baltimore, Maryland, Statele Unite ale Americii

George A. Mensah, MD, FACC, FCP(SA) Director Hon, Centrul de Cercetare a Traducerii și Știința Implementării, NIH/Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, Director interimar, Divizia de Științe Cardiovasculare, NIH/Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, Bethesda, Maryland, Statele Unite ale Americii

Ross Milner, MD, FACS
Profesor de Chirurgie, Departamentul de Chirurgie, Director, Centrul pentru Boli Aortice, Secția de Chirurgie Vasculară și Terapie Endovasculară, Universitatea din Chicago, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

Jiangyong Min, MD PhD
Divizia de AVC și Neurologie Vasculară, Mercy Health Hauenstein Neurosciences, Grand Rapids, Michigan, Statele Unite ale Americii

Gianfranco Parati, MD
Profesor de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină și Chirurgie, Universitatea din Milano-Bicocca; Șef, Departamentul de Științe Cardiovasculare, Neurale și Metabolice, Spitalul S. Luca, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

Carl J. Pepine, MD
Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Colegiul de Medicină al Universității din Florida, Gainesville, Florida, Statele Unite ale Americii

Vlado Perkovic, MBBS, dr., FRACP, FASN
Director executiv, George Institute, Universitatea din Sydney, Sydney, Australia

Tiina Podymow, BSc, MDCM
Profesor asociat, Departamentul de Nefrologie, Universitatea McGill, Montreal, Canada

Kazem Rahimi, FRCP, DM, MSc, FESC
Profesor asociat de Medicină Cardiovasculară, Universitatea din Oxford; Director adjunct, Institutul George pentru Sănătate Globală, James Martin Fellow in Healthcare Inovation, Oxford Martin School; Consultant onorific cardiolog, Oxford University Hospitals NHS Trust, The George Institute for Global Health, Oxford Martin School, University of Oxford, Oxford, Regatul Unit

Luis Miguel Ruilope, MD, PhD
Șef al Grupului de Hipertensiune și Risc Cardiovascular, Institutul de Cercetare i+12, Spitalul 12 de Octubre, Madrid-28009; Profesor de Sănătate Publică și Medicină Preventivă, Sănătate Publică, Universidad Autonoma, Madrid, Spania

dr. Gema Ruiz-Hurtado
Șef Laborator Hipertensiune și Cardiovasculare
Grupul de risc, Unitatea de hipertensiune arterială, Institutul de Cercetare i+12, Grupul de risc pentru hipertensiune arterială și cardiovasculară, Spitalul Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spania

Roland E. Schmieder, MD
Profesor de medicină, Departamentul de Nefrologie și Hipertensiune, Universitatea Friedrich-Alexander Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germania

Shigeru Shibata, MD, PhD
Profesor asociat, Divizia de Nefrologie, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea Teikyo, Facultatea de Medicină; Lector de proiect, Divizia de Epigenetică Clinică, Centrul de Cercetare pentru Știință și Tehnologie Avansată, Universitatea din Tokyo, Tokyo, Japonia

Steven M. Smith, PharmD, MPH, BCPS
Profesor asistent de Farmacie și Medicină, Departamentele de Farmacoterapie și Cercetare Translațională și Sănătate comunitară și medicină de familie, colegii de farmacie și medicină, Universitatea din Florida, Gainesville, Florida, Statele Unite ale Americii

Matthew J. Sorrentino, MD, FACC, FASH
Profesor de Medicină, Secția de Cardiologie, Universitatea de Medicină din Chicago, Chicago, Illinois, Statele Unite

George S. Stergiou, MD, FRCP
Profesor de Medicină și Hipertensiune, Centrul de Hipertensiune STRIDE-7, Universitatea Națională și Kapodistriană din Atena, Departamentul III de Medicină, Spitalul Sotiria, Atena, Grecia

Hillel Sternlicht, MD
Fellow în hipertensiune, ASH Comprehensive Hypertension Center, Universitatea de Medicină și Științe Biologice din Chicago, Chicago, Illinois, Statele Unite ale Americii

Patrick J. Strollo, Jr., MD, FACP, FCCP, FAASM
Profesor de Medicină și Clinică și Translațională Știință; Președinte al Medicinei VA Pittsburgh Health System; Vicepreședinte de Medicină pentru Afacerile Veteranilor, Universitatea din Pittsburgh, Școala de Medicină, Pittsburgh, Pennsylvania, Statele Unite ale Americii

Sandra J. Taler, MD
Profesor de Medicină, Divizia de Nefrologie și Hipertensiune, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota, Statele Unite

Akiko Tanaka, MD, PhD
Aortic Fellow, Departamentul de Chirurgie Cardiotoracică și Vasculară, Universitatea din Texas, Austin, Texas, Statele Unite ale Americii

Stephen C. Textor, MD
Profesor de Medicină, Divizia de Nefrologie și Hipertensiune, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota, Statele Unite

Raymond R. Townsend, MD
Profesor de medicină, Perelman School of Medicine, Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, Statele Unite

Katherine R. Tuttle, MD, FASN, FACP
Director executiv pentru cercetare, Providence Health Care, cercetător principal regional și profesor clinic de medicină, Institutul de Științe Translaționale a Sănătății, Universitatea din Washington, Școala de Medicină, Spokane, Washington, Statele Unite ale Americii

Ji-Guang Wang, MD, PhD
Director, Centrul de Studii Epidemiologice și Studii Clinice; Profesor, Shanghai Cheie Laboratorul de Hipertensiune; Director, Institutul de Hipertensiune din Shanghai; Director, Departamentul de Hipertensiune; Profesor, Spitalul Ruijin;
Profesor, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China

Seamus P. Whelton, MD, MPH
Pollin Cardiology Fellow în cardiologie preventivă, Johns Hopkins University School of Medicine și Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Baltimore, Maryland, Statele Unite ale Americii

William B. White, MD
Profesor de medicină și șef de divizie, Divizia de hipertensiune arterială și farmacologie clinică, Centrul de cardiologie Calhoun, Facultatea de Medicină a Universității din Connecticut, Farmington, Connecticut, Statele Unite ale Americii

Bryan Williams, MD
Departamentul de Medicină, Institutul de Științe Cardiovasculare, University College London, Londra, Regatul Unit

Talya Wolak, MD
Șef al serviciilor de hipertensiune arterială, Centrul Medical al Universității Soroka, Facultatea de Științe ale Sănătății, Universitatea Ben-Gurion din Negev, Beer Sheva, Israel

Hala Yamout, MD
Departamentul de Medicină Internă (Nefrologie), Universitatea Saint Louis, Divizia John Cochran, Sistemul de îngrijire a sănătății St. Louis Afaceri Veteranilor, St. Louis, Missouri, Statele Unite ale Americii

Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC, FAHA, MACP, FHFSA
Vicedecan, Diversitate și Incluziune, Magerstadt Profesor de Medicină, Profesor de Științe Medicale Sociale;
Șef, Divizia de Cardiologie, Universitatea Northwestern, Facultatea de Medicină Feinberg; Director asociat, Bluhm Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital; Editor adjunct, JAMA Cardiology, Chicago, Illinois, Statele Unite

William F. Young, Jr., MD, MSc
Tyson Family Endocrinologie Profesor de clinică, profesor de medicină, Colegiul de Medicină al Clinicii Mayo, Divizia de Endocrinologie, Diabet, Metabolism și Nutriție, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota, Statele Unite ale Americii

Salim Yusuf, DPhil, FRCPC, FRSC, OC
profesor de medicină, Universitatea McMaster, Hamilton, Ontario, Canada; Director executiv, Institutul de Cercetare în Sănătatea Populației, Hamilton Health Sciences și McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Cuvânt înainte

Hipertensiunea arterială a fost recunoscută ca o afecțiune cardiovasculară importantă încă de la începutul secolului XX, când Riva-Rocci și apoi Korotkoff au descris metoda sfigmomanometrică de măsurare a presiunii arteriale. În ciuda studiului intens de atunci, hipertensiunea arterială prezintă în prezent o oportunitate și o provocare extraordinară pentru anchetatori, profesori, oficiali din domeniul sănătății și clinicieni din domeniu. Hipertensiunea arterială s-a răspândit în lumea în curs de dezvoltare și atinge proporții de pandemie . Definiții mai cuprinzătoare, precum și măsurători mai precise și detaliate ale tensiunii arteriale indică faptul că prevalența și amenințarea pentru sănătate a hipertensiunii arteriale la nivel mondial sunt chiar mai mari decât se credea anterior.

Companions *to Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* urmărește să ofere cardiologilor și cursanților informații suplimentare importante în segmente critice ale cardiologiei, care depășesc ceea ce este conținut în „cartea mamei", creând astfel un - sistem extins de informații cardiovasculare. Primele două ediții ale *Hipertensiunii arteriale,* editate de Dr. Henry R. Black și William J. Elliott au îndeplinit în mod clar acest obiectiv.

Dr. George Bakris și Matthew Sorrentino au acceptat ștafeta și au editat cu brio a treia ediție. Aceștia au selectat drept autori autorități recunoscute la nivel internațional, care au rezumat cercetarea importantă desfășurată în ultimii 5 ani. Această ediție include și comparații riguroase între clasele de medicamente antihipertensive. Volumul prezintă, de asemenea, ghiduri de practică revizuite care sintetizează multe informații utile pentru practica clinică. Această carte cuprinzătoare va fi de mare valoare și interes pentru clinicieni, investigatori și cursanți în această subspecialitate importantă a cardiologiei.

Eugene Braunwald
Douglas P. Zipes Peter
Libby Robert O.
Bonow Douglas L.
Mann Gordon F.
Tomaselli

Prefaţă

Au fost publicate multe cărți care tratează subiectul hipertensiunii arteriale într-un spectru de boli. Cu toate acestea, este rar să găsiți o sursă care să aibă un spectru enciclopedic și oportun de subiecte de-a lungul spectrului bolii, cu accent pe hipertensiunea arterială. Această a treia ediție a *Hipertensiunii arteriale* a extins varietatea de subiecte din edițiile anterioare și prezintă subiecte noi ale zonelor emergente ale hipertensiunii arteriale. Exemplele includ un capitol care se ocupă de hipertensiunea arterială ca boală imunitară cu o fiziopatologie bazată pe modificări ale sistemului imunitar legate de inflamație, mai degrabă decât modificări hemodinamice. Există, de asemenea, un capitol concentrat care se ocupă de tulburările de somn, nu doar de apneea în somn, ca o cauză majoră a hipertensiunii arteriale. În sfârșit, există un nou capitol despre poluarea mediului și contribuția acesteia la disfuncția endotelială. În plus față de aceste noi capitole, toate celelalte capitole au fost consolidate și actualizate cu cele mai recente informații provenite de la știința de bază până la studiile clinice și ghidurile, astfel încât informațiile să fie aplicabile clinicianului.

Deși în prezent există peste 125 de medicamente antihipertensive diferite, ratele de control al tensiunii arteriale în întreaga lume variază de la 15% în unele țări din Asia de Sud-Est la peste 50% în America de Nord. În mod clar, acest lucru nu se referă la prețul medicamentelor, ci mai degrabă la pacienții individuali, înțelegerea, atitudinile și comportamentele față de înăbușirea unui ucigaș tăcut, hipertensiunea arterială. Există capitole în carte care abordează unele dintre aceste probleme, dar singura soluție reală este o abordare pe mai multe direcții care implică factorii de decizie guvernamentali, industria farmaceutică, plătitorii și profesioniștii din domeniul medical. Sperăm că veți găsi cartea o - resursă valoroasă pentru a aborda un spectru de întrebări legate de boala hipertensiunii.

Cartea este împărțită în mai multe părți, inclusiv miologia epidemiilor, mecanismele hipertensiunii, patofiziologia bolii, farmacologia medicamentelor antihipertensive, studiile clinice privind rezultatele și discuțiile orientative care se concentrează mai degrabă pe proces decât pe ceea ce a fost produs.

MULȚUMIRI

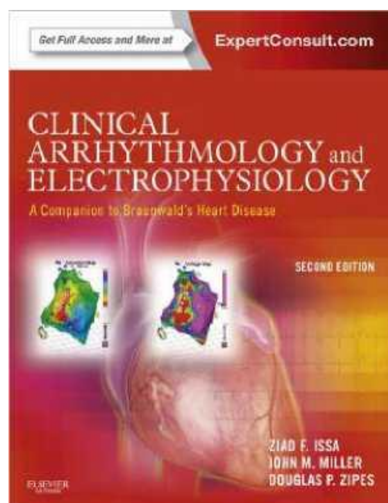
Dorim să mulțumim familiilor și soțiilor noastre în special pentru sprijinul acordat în acest proces de editare și scriere. Le mulțumim în mod special tuturor autorilor care au contribuit cu timp și efort și au produs capitole excelente pentru cunoștințele și plăcerea dumneavoastră de a citi.

George L. Bakris, MD, FASN, FAHA, FASH
Matthew J. Sorrentino, MD, FACC, FASH

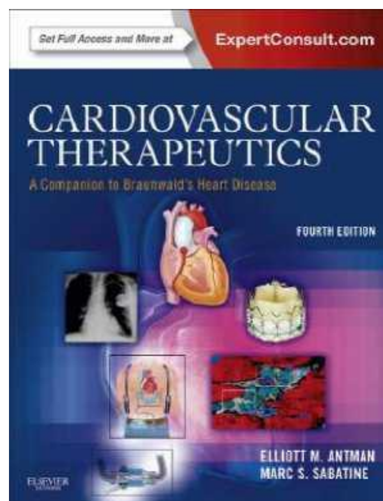
Familia de cărți a bolilor cardiace a lui Braunwald

COMPANII BRAUNWALD BOALA INIMA

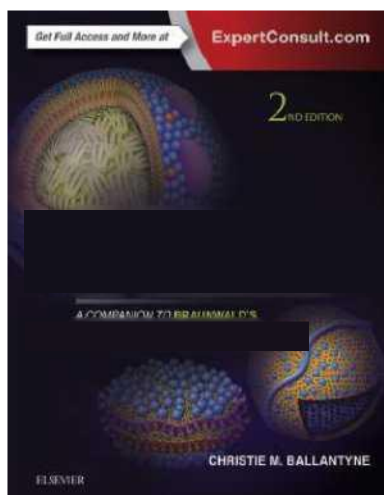
ANTMAN ȘI SABATINE *Terapeutică Cardiovasculară*



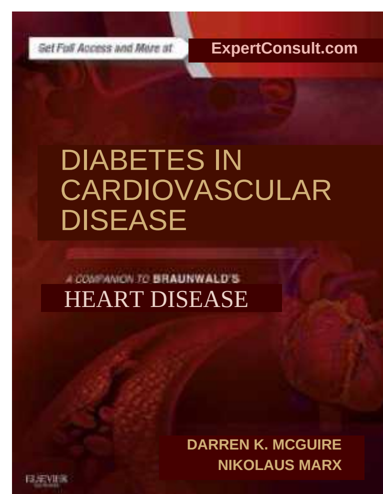
ISSA, MILLER, AND ZIPES *Clinical Arrhythmology and*

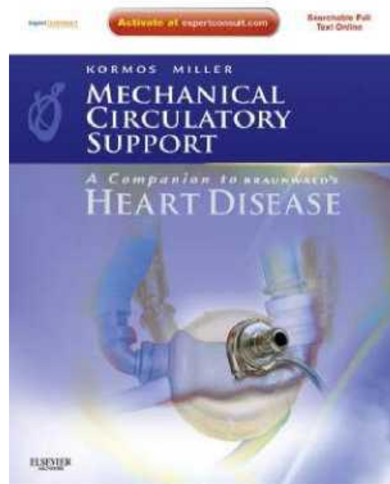


MCGUIRE ȘI MARX *Diabetul în Boli Cardiovasculare*

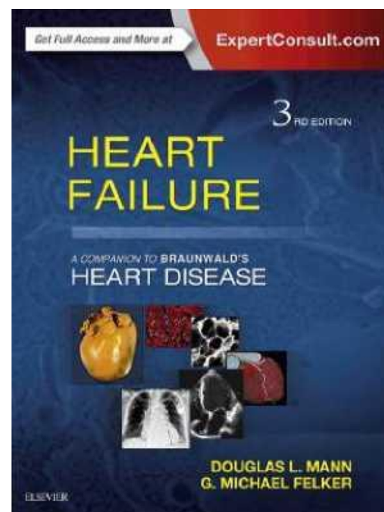


BALLANTYNE *Clinical Lipidology*

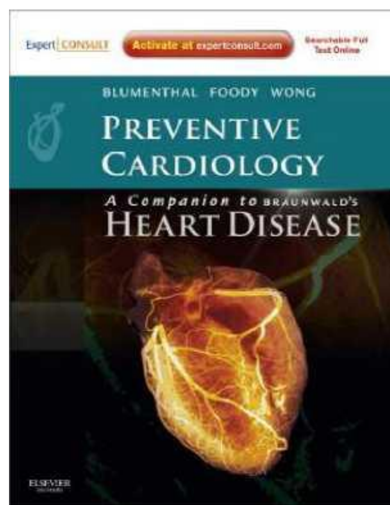




Suport circulator mecanic KORMOS AND MILLER



MANN ȘI FELKER
Insuficiență cardiacă



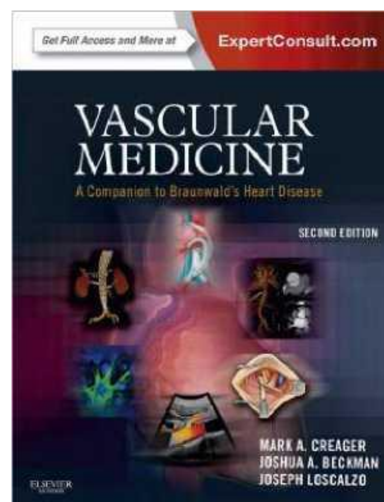
Cardiologie preventivă
BLUMENTHAL, FOODY AND WONG



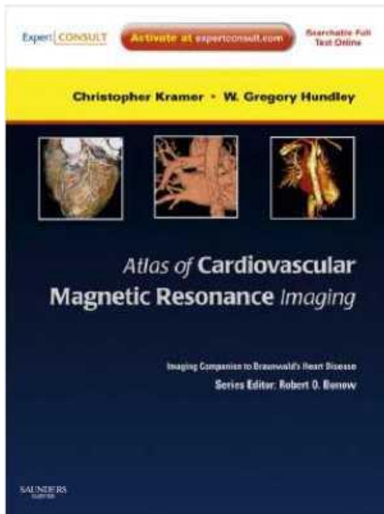
DE LEMOS SI OMLAND
Artera coronariană cronică
Boala



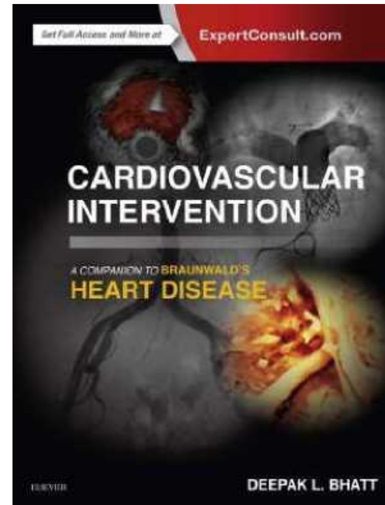
OTTO ȘI BONOW
Boala cardiacă valvulară



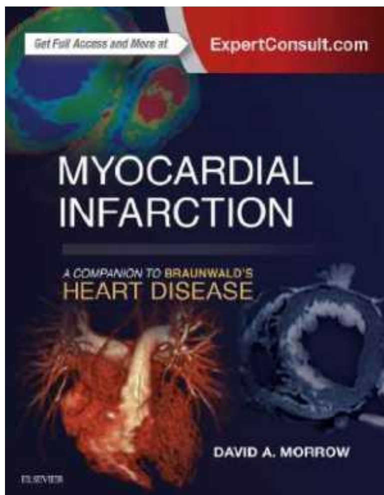
CREAGER, BECKMAN și LOSCALZO
Medicină vasculară



KRAMER ȘI HUNDLEY
Atlas de imagistică prin rezonanță magnetică cardiovasculară

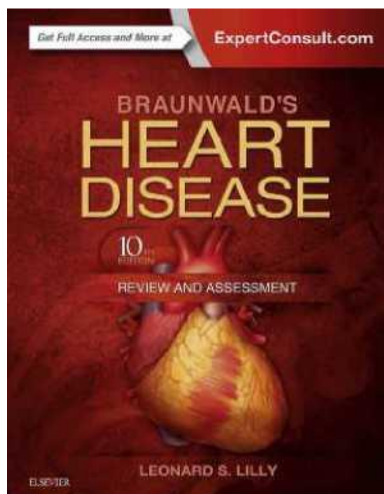


BHATT
Intervenție cardiovasculară

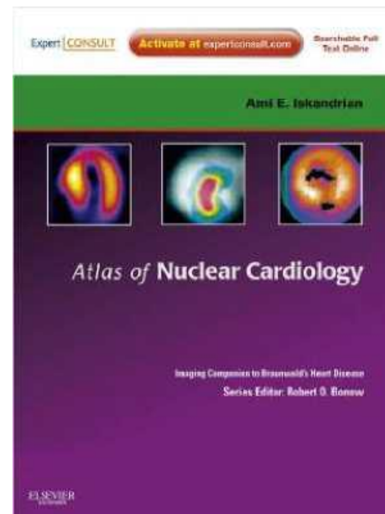


MÂINE
Infarctul miocardic

EXAMINAREA ŞI EVALUAREA BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD



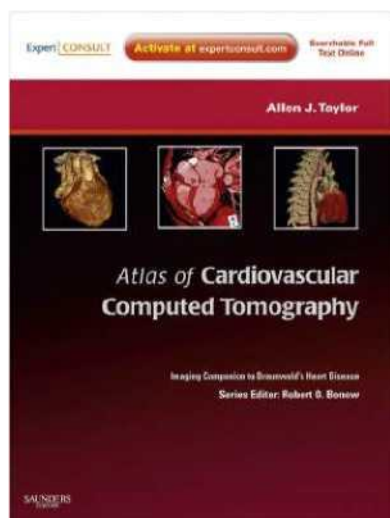
LILLY
Boala de inimă a lui Braunwald
Revizuire și evaluare



ISKANDRIAN AND GARCIA
Atlas of Nuclear Cardiology

Familia de cărți a bolilor cardiace a lui

COMPANII DE IMAGINARE A BOALA DE INIMA LUI BRAUNWALD



TAYLOR
Atlasul Cardiovascular Tomografia computerizată

ÎN CURÂND

SOLOMON
Ecocardiografie esențială

1 Populația generală și predicția globală a riscului cardiovascular

Donald M. Lloyd-Jones

Hipertensiunea arterială sistemică este condiția creșterii persistente, nefiziologice, a tensiunii arteriale sistemice (TA). Este definită în mod obișnuit ca o TA sistolică în repaus (TAS) de 140 mm Hg sau mai mare, sau TA diastolică (TAD) de 90 mm Hg sau mai mare, sau care primește terapie pentru indicația de scădere a TA. [1] Hipertensiunea arterială afectează o proporție substanțială din populația adultă din întreaga lume și un număr tot mai mare de copii. Numeroși factori genetici, de mediu și comportamentali influențează dezvoltarea hipertensiunii arteriale. La rândul său, hipertensiunea arterială a fost identificată ca unul dintre factorii de risc cauzali majori pentru bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv bolile de inimă, bolile vasculare periferice și accidentul vascular cerebral, precum și bolile renale. O înțelegere a epidemiologiei de bază a hipertensiunii arteriale este esențială pentru sănătatea publică eficientă și eforturile clinice de a preveni, detecta, trata și controla această afecțiune comună.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

O asociere epidemiologică între un factor de risc propus și o boală este probabil să fie cauzală dacă îndeplinește următoarele criterii: (1) expunerea la factorul de risc propus precede debutul bolii; (2) există o asociere puternică între expunere și incidența bolii; (3) asocierea este dependentă de doză; (4) expunerea este în mod constant predictivă de boală într-o varietate de populații; (5) asocierea este independentă de alți factori de risc; și (6) asocierea este plauzibilă din punct de vedere biologic și patogenetic și este susținută de experimente pe animale și de investigații clinice. [2] În plus, un sprijin mai definitiv pentru o asociere cauzală între un factor de risc propus și boală poate apărea din studiile clinice în care intervenția pentru modificarea sau eliminarea factorului de risc (prin mijloace comportamentale sau terapeutice) este asociată cu o incidență scăzută a bolii. După cum s-a discutat mai târziu, hipertensiunea îndeplinește toate aceste criterii și reprezintă o țintă importantă pentru intervenție în reducerea poverii populației și individuale a bolii cardiovasculare și a bolii renale.

PREVALENȚĂ ȘI TENDINȚE SECULARE

Datele recente din Sondajele Naționale de Sănătate și Nutriție din Statele Unite ale Americii (NHANES) din 2011 până în 2014 au indicat

că prevalența hipertensiunii în rândul adulților cu vârsta de 18 ani și peste în SUA a fost de 29%, sau aproape unul din trei adulți, cu 30% dintre bărbați și 28,1% dintre femei afectați. [3] În contextul întregii populații, se estimează că aproximativ 80 de milioane de adulți din SUA au hipertensiune arterială. În ciuda progreselor semnificative în înțelegerea factorilor de risc, a patogenezei și a sechelelor hipertensiunii arteriale și a studiilor multiple din ultimele 5 decenii care indică beneficiile terapiei antihipertensive, hipertensiunea rămâne o problemă semnificativă de sănătate publică. Deși au existat reduceri constante și semnificative în ultimele 4 decenii ale nivelurilor populației de TA și prevalența hipertensiunii în SUA, datele recente indică un platou în aceste tendințe favorabile. Între sfârșitul anilor 1970 și mijlocul anilor 1990, prevalența hipertensiunii arteriale în SUA a scăzut de la aproximativ 32% la 25%. [4,5] Cu toate acestea, datele sondajului mai recente indică faptul că a existat o creștere a prevalenței între 1988 și 1994 și 1999 până în 2002. Prevalența pare să fi fost stabilă din 1999 până în 2014, totuși, la aproximativ 29%. [3,6] Pandemia actuală de obezitate și îmbătrânire a populației este probabil să crească ratele de hipertensiune arterială substanțial în următoarele decenii.

Huffman și colab. au examinat tendințele nivelurilor SBP în SUA din 1991 până în 2008. [7] Ei au observat că nivelurile SBP au scăzut la adulții din SUA în această perioadă de timp. Cu toate acestea, au existat diferențe semnificative observate atunci când sunt stratificate pe grupe de vârstă la bărbați și femei. În populația generală, TAS a scăzut semnificativ doar la cei peste 60 de ani, de la o medie de 139 la 133 mm Hg, în timp ce la persoanele mai tinere și la persoanele de vârstă mijlocie , nivelurile TAS au rămas în esență neschimbate. Tiparele au fost similare în rândul persoanelor netratate, bărbații netratați de peste 60 de ani întâmpinând o scădere de 11 mm Hg, iar femeile o scădere cu 6 mm Hg a TAS medie din 1991 până în 2008 și TAS medie stabilă la indivizii mai tineri. Printre indivizii tratați , nivelurile medii SBP au scăzut din 1991 până în 2008 la bărbați și femei de toate grupele de vârstă. [7]

Afro-americanii, și în special femeile afro-americane, au o prevalență a hipertensiunii care este printre cele mai ridicate din lume. În prezent, se estimează că 41,2% dintre adulții afro-americani non-hispanici au hipertensiune arterială (inclusiv 40,8% dintre bărbați și 41,5% dintre femei), comparativ cu

28% dintre albii non-hispanici, 24,9% dintre asiaticii non-hispanici și

TABLE 1.1 Trends in Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in the United States, From the National Health and Nutrition Examination Surveys

	NHANES II 1976-1980	NHANES III 1988-1991	NHANES III 1991-1994	NHANES 1999-2000	NHANES 2007-2008	NHANES 2011-2012
Prevalence	31.8%	25.0%	24.5%	28.7%	29.6%	29.1%
Awareness	51%	73%	68%	69%	80.6%	82.7%
Treatment	31%	55%	54%	60%	73.7%	75.6%
Control to <140/<90 mm Hg	10%	29%	27%	30%	48.4%	51.8%

NHANES, National Health and Nutrition Examination Surveys.

25,9% dintre hispanici-americani. [3] Asiatici-americanii și majoritatea celorlalte grupuri etnice tind să aibă niveluri de TA și prevalență hipertensiunii similare cu albii. Tendințele în prevalența hipertensiunii arteriale au urmat un model similar în toate etniile din anii 1990 până în prezent. [5] Ratele de prevalență sunt similare între bărbați și femei, dar cresc dramatic odată cu vârsta, de la 7,3 la 32,2 la 64,9% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 de ani, 40 până la 59 și, respectiv, 60 de ani sau mai mult. [3]

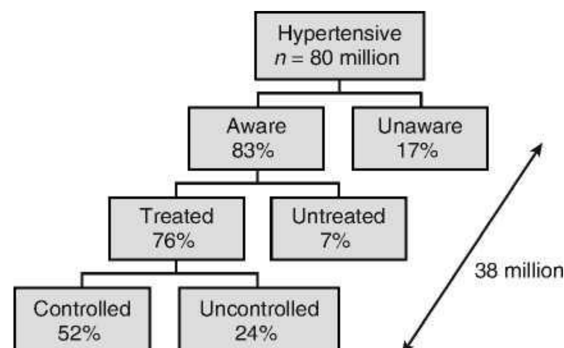
Au existat îmbunătățiri substanțiale în conștientizarea , tratamentul și controlul hipertensiunii în ultimele 2 decenii, dar numărul de persoane hipertensive care își cunosc hipertensiunea, care primesc tratament sau tratate și controlate rămâne cu mult sub nivelurile optime (Tabelul 1.1). Datele NHANES din 2011 până în 2012 indică faptul că 82,7% dintre persoanele hipertensive au fost conștienți de tensiunea arterială crescută, 75,6% dintre ei au primit terapie antihipertensivă, dar doar 51,8% au avut o TA mai mică de 140/90 mm Hg, nivelul considerat a fi „controlat" sau la obiectiv. [8] Aceste date reflectă o creștere semnificativă a ratelor de tratament și control de la aproximativ 60% și, respectiv, 30%, în 2000, la nivelurile actuale de tratament și control. Cu toate acestea, extrapolând aceste date la estimarea actuală de 80 de milioane de americani cu hipertensiune arterială, [9] există încă peste 38 de milioane de hipertensivi care nu sunt conștienți de diagnosticul lor, conștienți, dar netratați sau tratați, dar necontrolați (Fig. 1.1) .

Ratele de conștientizare, tratament și control al TA tind să difere în funcție de vârstă, sex și rasă/etnie. După ani de stagnare relativă, tendințele de conștientizare, tratament și control au arătat progrese remarcabile în ultimul deceniu în rândul tuturor grupurilor de vârstă, sex și rasă. [6] În general, gradul de conștientizare a tensiunii arteriale crescute a crescut semnificativ de la 69,6% la 80,6% între 1999 și 2008, femeile și adulții negri non-hispanici fiind mai susceptibili de a fi conștienți, iar mexicanii americani fiind cel mai puțin probabil să fie conștienți de hipertensiunea lor. [6] În prezent, femeile sunt oarecum mai predispuse decât bărbații să conștientizeze hipertensiunea lor, să primească tratament cu medicamente antihipertensive și să fie la obiectivul TA (Tabelul 1.2) . Persoanele cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 de ani sunt mult mai puțin probabil să fie conștienți, tratate sau controlate în comparație cu persoanele de vârstă mijlocie și mai în vârstă. În comparație cu alte grupuri rase/etnice, asiaticii non-hispanici sunt semnificativ mai puțin probabil să-și cunoască hipertensiunea arterială sau să fie tratată, dar ratele de control sunt similare în toate grupurile rase/etnice (vezi Tabelul 1.2) . [8]

Există, de asemenea, variații geografice substanțiale în miologia epidemiilor hipertensiunii în SUA. Prevalența hipertensiunii este cea mai mare în sud-estul SUA, dar la fel sunt conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii. Zonele din sud -vestul SUA din New Mexico, Colorado și Texas au unele dintre cele mai scăzute rate de conștientizare, tratament și control. [10]

Povara globală a hipertensiunii arteriale

Datele internaționale indică faptul că hipertensiunea arterială este și mai răspândită în alte țări, inclusiv în țările dezvoltate. Hipertensiunea arterială este, de asemenea, principala cauză unică a poverii globale



SMOCHIN. 1.1 Numărul și procentul de americani care sunt conștienți de hipertensiunea lor , tratați și controlați la nivelurile obiectivelor din Sondajele naționale de examinare a sănătății și nutriției 2007-2008. *(Date de la referințele 6, 8, 27)*

TABELUL 1.2 Conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale în Statele Unite, 2011-2012, în funcție de sex și rasă/etnie

	CONSTIENTIREA HIPERTENSIUNII	PREVALENTA ANTIHIPER TRATAMENT TENSIV	CONTROL LA <140/ <90 MM HG
Bărbați	80,2%	70,9%	49,3%
Femei	85,4%	80,6% [a]	55,2% [a]
Vârsta 18-39 ani	61,8%	44,5%	34,4%
Vârsta 40-59 ani	83,0% [b]	73,7% [b]	57,8% [b]
Vârsta ≥ 60 de ani	86,1% [b]	82,2% [b]	50,5% [b]
Alb non-hispanic	82,7%	76,7%	53,9%
Negru non-hispanic	85,7%	77,4%	49,5%
Asiatic non-hispanic	72,8% [c]	65,2% [c]	46,0%
hispanic-american	82,2%	73,5%	46,5%

[a] Semnificativ diferit în comparație cu bărbații
[b] Semnificativ diferită în comparație cu vârstele 18-39 de ani
[c] Semnificativ diferită în comparație cu toate celelalte rase/grupuri etnice
Date de la Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hipertensiune în rândul adulților din Statele Unite: Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, 2011–2012. Rezumat de date NCHS, nr 133 . *Hyattsville, MD: Centrul Național pentru Statistică în Sănătate;2013.*

a bolilor. [11,12] Fig. 1.2 dezvăluie proporția estimată a deceselor atribuite tensiunii arteriale sistolice ridicate pe țară pe glob. Există o variație substanțială la nivel global și regional, cea mai mică proporție de decese atribuită tensiunii arteriale sistolice ridicate în Ciad, la 3,8%, și cea mai mare în Georgia, la 40,4%. [13]

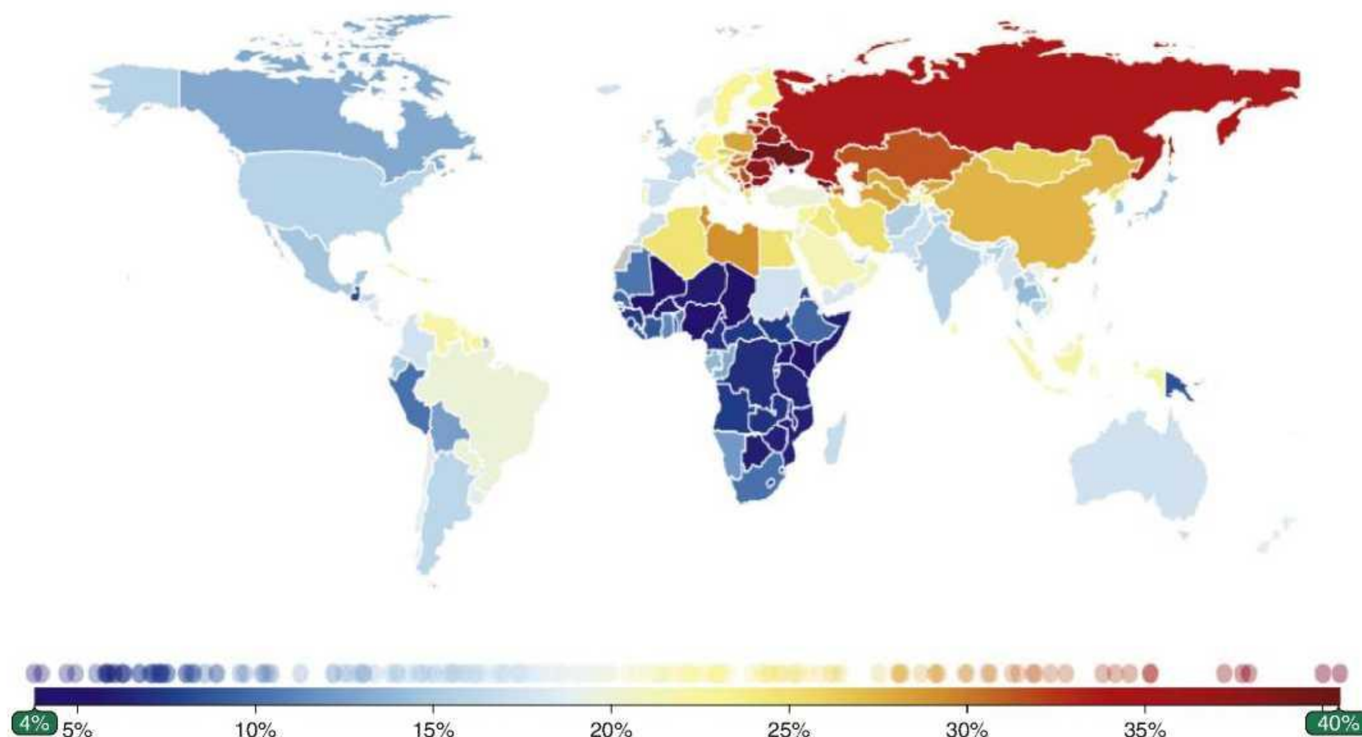


FIG. 1.2 Percentage of deaths attributable to high systolic blood pressure worldwide for both sexes and all ages. Global Burden of Diseases study 2013. *(Data from Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Available from* http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/. Accessed *April 20, 2016.)*

Deși datele din țările cu venituri mici și medii din întreaga lume au fost rare, în ultimii ani amploarea și tendințele în povara globală a hipertensiunii arteriale au devenit mai clare. Danaei și colegii [14] a descris nivelurile și tendințele actuale ale PAS pentru adulții cu vârsta de 25 de ani și peste în 199 de țări, utilizând date din sondaje de examinare a sănătății și studii epidemiologice publicate și nepublicate, inclusiv 5,4 milioane de participanți. În 2008, TAS medie standardizată pe vârstă la nivel mondial a fost de 128,1 mm Hg la bărbați și 124,4 mm Hg la femei. Anchetatorii au estimat că între 1980 și 2008, TAS global a scăzut cu 0,8 mm Hg pe deceniu la bărbați și cu 1,0 mm Hg pe deceniu la femei. Au existat variații regionale semnificative în tendințele SBP de-a lungul timpului. TAS feminin a scăzut cu 3,5 mm Hg sau mai mult pe deceniu în Europa de Vest și Australasia. SBP masculin a scăzut cel mai mult, cu 2,8 mm Hg pe deceniu în America de Nord cu venituri mari. SBP a crescut în Oceania, Africa de Est și Asia de Sud și de Sud-Est pentru ambele sexe și în Africa de Vest pentru femei. TAS feminin a fost cea mai mare în unele țări din Africa de Est și de Vest, cu medii de 135 mm Hg sau mai mult. SBP masculin a fost cel mai mare în țările baltice și din Africa de Est și de Vest, la 138 mm Hg sau mai mult. Bărbații și femeile din Europa de Vest au avut cel mai mare SBP în regiunile cu venituri mari. SBP este în prezent cel mai ridicat în țările cu venituri mici și medii, în general, creând o povară substanțială a bolii în aceste țări. [14]

Sondajele privind prevalența hipertensiunii indică o povară globală în creștere. Folosind date din anii 1990, prevalența hipertensiunii la adulții cu vârsta cuprinsă între 35 și 74 de ani în Canada a fost în general similară cu cea din SUA (la aproximativ 28%), iar datele concomitente din șase țări europene au relevat o prevalență globală de 44%. [15] În Europa, clinic
ghidurile de practică au recomandat de obicei praguri mai mari ale TA înainte de inițierea terapiei medicamentoase, determinând rate și mai mici de tratament și control al TA. [14,16] Dintre țările europene studiate, Italia a avut cea mai scăzută prevalență (38%), în timp ce Germania a avut cea mai mare (55%). [15] Creșterea TA și a prevalenței hipertensiunii arteriale odată cu vârsta a fost mai accentuată în țările europene, comparativ cu SUA și Canada. Corelația dintre prevalența hipertensiunii arteriale și ratele mortalității prin AVC este foarte puternică (r = 0,78), cu o rată a mortalității prin AVC de 27,6 la 100.000 în America de Nord și de 41,2 la 100.000 în țările europene. [15] În plus, ratele de tratament în Europa au fost substanțial mai scăzute, în asociere cu praguri mai mari ale TA pentru tratament în ghidurile de practică clinică promulgate în Europa și Canada până de curând. Dintre hipertensivii cu vârsta cuprinsă între 35 și 64 de ani, peste jumătate (53%) au fost tratați în SUA, comparativ cu 36% în Canada și 25% până la 32% în țările europene. Diferențele asociate în nivelurile de control al TA au fost dramatice, cu 66% din SUA, 49% din Canada și 23% până la 38% dintre hipertensivii europeni controlați la niveluri ale TA mai mici de 160/95 mm Hg și 29%, 17% și, respectiv, 10% sau mai mici, controlate la niveluri mai mici de 140 mm/90 mm Hg. [16]

FACTORI DE RISC PENTRU HIPERTENSIUNE

Hipertensiunea arterială este un fenotip complex cu multipli factori de risc genetici și de mediu, precum și interacțiuni importante genă-mediu. Vârsta, cu modificările concomitente ale sistemului vascular, și -variabilele demografice și socio-economice sunt printre cei mai puternici factori de risc pentru hipertensiune arterială.

Vârstă

Prevalența hipertensiunii arteriale crește brusc odată cu înaintarea în vârstă: deși sunt afectați doar 8,6% dintre bărbați și 6,2% dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 34 de ani, 76,4% dintre bărbați și 79,9% dintre femeile cu vârsta de 75 de ani și peste au hipertensiune arterială (Fig. 1.3) . [9] Astfel, la pacienții în vârstă, hipertensiunea arterială este de departe cel mai răspândit factor de risc pentru BCV. Aproximativ 81% dintre persoanele hipertensive din SUA au vârsta de 45 de ani și mai mult, deși acest grup cuprinde doar 46% din populația SUA. [17] Odată cu îmbătrânirea populației, prevalența generală a hipertensiunii în populație va crește cu siguranță.

Privită dintr-o altă perspectivă, hipertensiunea afectează deja mai mulți indivizi pe parcursul vieții decât orice altă trăsătură sau boală studiată până în prezent. Conceptul de „risc pe parcursul vieții" al unei anumite boli oferă o măsură utilă a poverii absolute și a impactului asupra sănătății publice a unei boli, precum și oferind un risc mediu pentru o persoană pe parcursul vieții sale. Estimările riscului pe parcursul vieții țin cont de riscul de a dezvolta boli pe durata vieții rămase și de riscul concurent de deces din alte cauze înainte de dezvoltarea bolii de interes. Datele din Framingham Heart Study (FHS), un studiu de lungă durată al epidemiologiei BCV, indică faptul că, pentru bărbații și femeile care nu suferă de hipertensiune la vârsta de 55 de ani, riscurile rămase pe parcursul vieții pentru dezvoltarea hipertensiunii până la vârsta de 80 de ani sunt de 93% și, respectiv, 91%. Cu alte cuvinte, mai mult de 9 din 10 adulți în vârstă vor dezvolta hipertensiune arterială înainte de a muri. Chiar și cei care ating vârsta de 65 de ani fără hipertensiune arterială mai au un risc rămas pe viață de 90%. [18]

În societățile occidentale, SBP tinde să crească monoton și inexorabil odată cu înaintarea în vârstă. Dimpotrivă, nivelurile DBP cresc până la aproximativ 50 până la 55 de ani, după care există un platou de câțiva ani și apoi o scădere constantă până la sfârșitul duratei de viață obișnuite. [15,19,20] O varietate de factori, în special legați de modificările complianței arteriale și rigidității, [21,22] contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale sistolice și la scăderea DBP cu vârsta. Ambele fenomene contribuie la o creștere marcată a presiunii pulsului (PP), definită ca PAS minus DBP, după vârsta de 50 de ani. Astfel, hipertensiunea arterială, și în special hipertensiunea arterială sistolică, este o condiție aproape universală a îmbătrânirii și puțini indivizi scapă de dezvoltare. Numai în societățile în care aportul de sare este scăzut, nivelurile de activitate fizică sunt foarte ridicate, iar obezitatea este rară, creșterile PAS legate de vârstă sunt evitate.

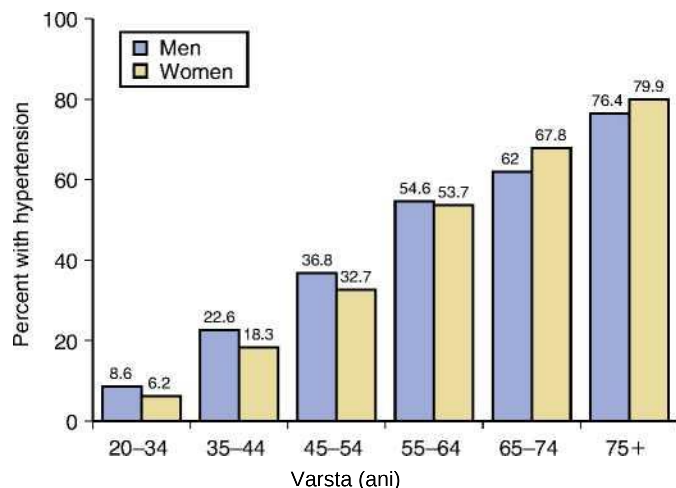
Greutate

Creșterea greutății este unul dintre factorii majori ai creșterii TA. În studiile recente NHANES, prevalența hipertensiunea arterială în rândul persoanelor obeze, cu un indice de masă corporală (IMC) de 30 kg/m2 sau mai mare, este de 42,5%, comparativ cu 27,8% pentru persoanele supraponderale (25 până la 29,9 kg/m2) și 15,3% pentru persoanele cu IMC mai mic de 25 kg/ m2 . [23] Comparând NHANES 1988-1994 cu NHANES 1999-2004, Cutler și colab. au găsit o creștere generală a prevalenței hipertensiunii cu 13% la bărbați și 24% la femei. După ajustarea pentru IMC, nu a existat nicio modificare semnificativă statistic a hipertensiunii la bărbați, ceea ce - indică faptul că creșterea IMC a reprezentat aproape toată creșterea hipertensiunii la bărbați. Pentru femei, după ajustarea pentru IMC, au continuat să existe creșteri relative mari ale prevalenței hipertensiunii, ceea ce indică faptul că unele dintre creșterile hipertensiunii la femei au fost atribuite altor factori decât creșterile lor ale IMC în perioada recentă NHANES.

Datele de la Framingham relevă, de asemenea, creșteri marcate ale riscului de dezvoltare a hipertensiunii arteriale cu IMC mai mare. Comparativ cu bărbații și femeile adulți cu greutate normală, riscurile relative ajustate multivariabile pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale în urmărirea pe termen lung au fost 1,48 și 1,70 pentru bărbați și femei supraponderali și 2,23 și 2,63 pentru bărbați și, respectiv, femei obezi. [24]

Numeroase studii au demonstrat, de asemenea, rolul important al creșterii în greutate în creșterea TA și reducerea greutății în scăderea TA. După cum sa discutat mai sus, SBP și DBP tind să crească odată cu vârsta începând cu vârsta de aproximativ 25 de ani la majoritatea adulților. [19,20] Cu toate acestea, date recente indică faptul că aceste creșteri „legate de vârstă" ale PAS și TAD pot fi evitate la adulții tineri care mențin IMC stabil pe o urmărire pe termen lung. În studiul de dezvoltare a riscului arterei coronare la adulții tineri (CARDIA), cei care și-au menținut un IMC stabil la toate cele șase examinări timp de 15 ani nu au prezentat modificări semnificative nici în TAS, nici în TAD, în timp ce cei care au avut o creștere a IMC de 2 kg/m2 sau mai mult au avut creșteri substanțiale ale TA. [25]

Influența creșterii în greutate asupra TA și beneficiile menținerii unei greutăți stabile sau pierderii în greutate se extind chiar și la copiii mici. Un studiu de cohortă mare de copii a examinat IMC la vârsta de 5 și 14 ani și asocierea cu TAS și TAD la vârsta de 14 ani. Copiii care erau supraponderali la vârsta de 5 ani, dar aveau IMC normal la vârsta de 14 ani, aveau TA sistolică și diastolică medie similară celor care aveau un IMC normal în ambele momente. În schimb, copiii care erau supraponderali la ambele vârste sau care aveau un IMC normal la vârsta de 5 ani și erau supraponderali la vârsta de 14 ani, aveau TA sistolică și diastolică mai mare la vârsta de 14 ani decât cei care aveau un IMC normal la ambele vârste, chiar și după ajustarea pentru potențiali factori de confuzie. [26]



SMOCHIN. 1.3 Prevalența hipertensiunii arteriale în rândul bărbaților și femeilor cu vârsta de 18 ani și peste, din Sondajele Naționale de Sănătate și Nutriție 2005-2008. *(Date de la Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii.* Circulație. *2016;133:e38-60.)*

Alți factori de risc

După cum sa discutat mai sus, sexul influențează prevalența hipertensiunii într-un mod dependent de vârstă. Până în a șasea decadă de viață, bărbații au o prevalență mai mare, după care femeile predomină din ce în ce mai mult (Fig. 1.3). În general, mai multe femei decât bărbați sunt afectați de hipertensiune arterială, în parte din cauza speranței lor de viață mai lungi.

S-a dovedit, de asemenea, că rasa/etnia este asociată semnificativ cu hipertensiunea arterială. Deși persoanele albe non-hispanice reprezintă aproximativ două treimi din populația de adulți hipertensivi din SUA, acest lucru este în concordanță cu reprezentarea lor în populația generală. Afro-americanii sunt afectați în mod disproporționat și au printre cele mai mari rate de hipertensiune arterială din lume, cu niveluri medii ale TA sistolice cu aproximativ 5 mm Hg mai mari decât albii și rate de prevalență cu cel puțin 10% mai mari decât albii. [27,28] Alte grupuri rasiale/etnice din SUA, inclusiv hispanici-americani, au o prevalență a hipertensiunii arteriale similară cu albii. [17,19,27-29] Statutul de educație influențează, de asemenea, ratele de hipertensiune arterială, nivelurile de educație mai scăzute fiind puternic asociate cu hipertensiunea arterială. Cu toate acestea, o mare parte din această asociere inversă a educației cu BP pare să fie explicată prin diferențe în

dieta și în IMC între indivizi mai puțin educați și mai educați. [30]

Printre influențele dietetice asupra nivelului TA, aportul alimentar ridicat de sodiu a fost în mod constant legat de ratele de hipertensiune arterială în numeroase populații și studii de cohortă. În schimb, aportul mai mare de potasiu, calciu și magneziu pare să fie asociat cu rate mai scăzute de hipertensiune arterială la diferite populații. [31] Pacienții cu diete omnivore au niveluri mai mari ale TA decât cei vegetarieni, dar tipurile de grăsimi alimentare nu par să influențeze în mod direct nivelul TA (cu posibila excepție a unei scăderi ușoare de către acizii grași omega-3). Dovezile care leagă consumul excesiv de alcool de hipertensiune arterială sunt fără echivoc. Peste 50 de studii epidemiologice au demonstrat o asociere între consumul de 3 sau mai multe băuturi pe zi și hipertensiune arterială, deși consumul regulat de alcool este asociat cu un risc mai scăzut de evenimente cardiovasculare aterotrombotice.

Factori genetici

Numeroase studii au examinat potențialele susceptibilitati genetice - pentru hipertensiune arterială. Datele indică în mod constant că nivelurile TA sunt ereditare. Folosind date din cohortele FHS multigeneraționale, Levy și colab. au estimat că ereditatea pentru - măsurile de examinare unică a fost de 0,42 pentru SBP și 0,39 pentru DBP. Folosind date de la mai multe examinări, fenotipurile TA sistolice și diastolice pe termen lung au avut estimări ridicate de heritabilitate, la 0,57 și, respectiv, 0,56. [32]

Disponibilitatea tehnologiei de înaltă performanță a permis recent realizarea de studii de asociere la nivelul întregului genom în cohorte mari grupate pentru a evalua legătura dintre zonele identificate ale genomului și nivelurile BP. Un mare consorțiu de studii [33] a testat 2,5 milioane de polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) genotipizate și imputate în întregul genom pentru asocierea cu nivelurile sistolice și diastolice ale TA la 34.433 de subiecți de ascendență europeană și a urmărit descoperirile cu genotipare directă la 71.225 de participanți de ascendență europeană, asiatică și asiatică. De asemenea, au efectuat comparații *in silico* într-un alt consorțiu mare (n = 29.136). Acest grup a identificat asocieri între TA sistolică sau diastolică și variante comune în opt regiuni genomice în apropierea unui număr de gene potențiale de interes: *CYP17A1* ($p = 7 \times 10^{-24}$), *CYP1A2* ($p = 1 \times 10^{-23}$), *FGF5* (p = 1 × 10 -21), p = 1 × 10 -21 -21), p = 1 × 10 -21, p = 10 $^{-21}$), p = 10 -21, $p = 10^{-21}$), p = 10 × 10 -21 = 2x10-13), genele *c10orf107* (p = 1x10-9), *ZNF652* (p = 5x10-9) și *PLCD3* (p = 1x10-8) . Toate variantele asociate cu TA continuă au fost asociate și cu fenotipul hipertensiunii dihotomice. Autorii au ajuns la concluzia că aceste asocieri între variantele comune și TA și hipertensiunea arterială ar putea oferi perspective mecanice în reglarea TA și pot indica noi ținte pentru intervenții de prevenire a bolilor cardiovasculare. [33]

Actualizări ale acestor studii de asociere la nivelul întregului genom continuă să apară cu adăugarea mai multor cohorte și metode rafinate de tipare geno. [34] Până în prezent, mai mult de 60 de loci (mulți în gene noi sau neașteptate) au fost acum asociați cu fenotipurile tensiunii arteriale sau cu diagnosticul de hipertensiune arterială, cu asemănări observate în diverse grupuri de rasă/etnie. [34] În mod similar, sindroamele genetice moștenite rare sunt asociate cu hipertensiune , inclusiv sindromul Liddle și deficiențe de 11 β- hidroxilaze și 17 α -hidroxilaze. Cu toate acestea, deoarece hipertensiunea arterială este un fenotip complex, iar nivelurile TA sunt determinate de interacțiunile complexe ale multiplelor procese neurologice, renale, endocrinologice, cardiace și vasculare, precum și factori de mediu și comportamentali, nu s-au descoperit polimorfisme cu o singură genă care să explice mai mult de o mică parte a hipertensiunii, singură sau împreună, în populația în general. Studiul polimorfismelor genetice rare și de joasă frecvență , al interacțiunilor genă-genă, al interacțiunilor genă-mediu și al epigeneticii este probabil să conducă la noi perspective privind reglarea tensiunii arteriale și poate oferi potențiale ținte viitoare pentru prevenirea sau tratamentul hipertensiunii arteriale.

CLASIFICAREA TENSIUNII ARTERIALE

Clasificarea formală a stadiilor BP de către grupurile de consens a început să prindă contur la începutul anilor 1970, odată cu prima Conferință Națională privind Educația pentru Tensiunea Mare. Primul raport al Comitetului Național Mixt (JNC) a fost publicat în 1977 și a fost urmat de șase rapoarte ulterioare în 1980, 1984, 1988, 1993, 1997 și 2003. Al șaptelea raport (JNC 7, publicat în 2003) [1,35] a fost standardul clinic pentru prevenirea , detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale în SUA până de curând. Liniile directoare actuale din SUA și internaționale folosesc în continuare același sistem de clasificare. JNC 7 a recunoscut câteva concepte importante care au evoluat în înțelegerea noastră asupra hipertensiunii în ultimele decenii. În primul rând, hipertensiunea sistolică conferă un risc cel puțin la fel de mult și, de obicei, mai mare, pentru evenimente adverse ca și hipertensiunea diastolică, ceea ce nu a fost pe deplin apreciat în primele patru rapoarte JNC. Astfel, raportul JNC recomandă ca pentru hipertensivii de vârstă mijlocie și mai în vârstă (care reprezintă marea majoritate a hipertensivilor din populație), PAS să fie ținta principală pentru stadializarea TA și inițierea terapiei. În al doilea rând, hipertensiunea arterială apare rareori izolat și este de obicei prezentă în contextul unuia sau mai multor alți factori de risc cardiovascular. Prin urmare, în recomandarea tratamentului pentru hipertensiune arterială, raportul JNC 7 a recomandat luarea în considerare a riscului global de BCV.

S-a recunoscut de mult timp că TA conferă risc pentru BCV începând la niveluri bine în limitele „normale” clinic, riscul crescând în mod continuu, gradat până la cele mai înalte niveluri, așa cum se discută în detaliu mai târziu. Astfel, deși ghidurile de practică clinică impun anumite praguri pentru a considera indivizii hipertensivi și pentru inițierea terapiei, această concepție este o construcție artificială concepută pentru a ajuta clinicienii și pacienții în luarea deciziilor de tratament.

Schema actuală de clasificare a stadiilor BP este prezentată în Tabelul 1.3 . Deși TA mai mică de 120/80 a fost numită anterior „optimă”, acum este numită „normală”. Este definită o categorie de „prehipertensiune arterială”, incluzând persoanele cu PAS netratată de 120 până la 139 sau TAD de 80 până la 89 mm Hg. Clasificarea anterioară a hipertensiunii în stadiul 3 a fost abandonată din cauza apariției sale relativ neobișnuite, iar toți indivizii cu PAS de 160 mm Hg sau mai mare sau TAD de 100 mm Hg sau mai mare sunt acum clasificați ca având hipertensiune în stadiul 2. [1]

Indivizii sunt clasificați în stadiile lor TA pe baza atât a nivelului TA sistolică, cât și a nivelului diastolic. Când există o diferență între stadiile SBP și DBP, pacienții sunt clasificați în stadiul superior. Mai multe studii [36-38] au examinat acest fenomen de „upstaging” bazat pe niveluri disparate ale TA sistolică și diastolică. Într-un studiu, [36] 64,6% dintre subiecți au avut stadii congruente de TA sistolică și diastolică, 31,6% au fost depășiți pe baza TAS și doar 3,8% pe baza TAD. Astfel, printre

TABELUL 1.3 Sistemul de stabilire a tensiunii arteriale al celui de-al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale

JNC 7 ETAPA TENSIUNEA ARTERIALĂ	INTERVALUL TENSIUNII ARTERIALE
Normal	TAS netratată <120 *și* DBP <80 mm Hg
Prehipertensiune arterială	SBP netratat 120-139 *sau* DBP 80-89 mm Hg
Hipertensiune arterială în stadiul 1	PAS 140-159 *sau* TAD 90-99 mm Hg
Hipertensiune arterială în stadiul 2	TAS ≥ 160 *sau* TAD ≥ 100 mm Hg

DBP, tensiune arterială diastolică; *JNC,* Comitetul Național Comun; *SBP,* tensiune arterială sistolica.

Reutilizat cu permisiunea de la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială . *2003;42:1206-1252.*

1 General Population and Global Cardiovascular Risk Prediction

toți participanții, 96% au fost clasificați corect doar prin cunoașterea SBP, în timp ce doar 68% au fost clasificați corect doar prin cunoașterea DBP. Astfel, creșterea TAS disproporționată față de DBP este obișnuită la persoanele de vârstă mijlocie și mai în vârstă, iar TAS pare să joace un rol mai mare în determinarea stadiului TA și a eligibilității pentru terapie. [36] Printre indivizii mai tineri, depășirea din cauza DBP este oarecum mai frecventă. Cu toate acestea, după vârsta de 50 de ani, care include marea majoritate a hipertensivilor, depășirea din cauza TAS apare în mod clar pentru o proporție covârșitoare a populației și determină starea de hipertensiune și/sau eligibilitatea pentru terapie. [38]

Hipertensiunea sistolică izolată la persoanele în vârstă reflectă rigidizarea progresivă a arterelor mari observată odată cu îmbătrânirea. La pacienții hipertensivi mai tineri, hipertensiunea diastolică izolată (TAS <140 și TAD ≥ 90 mm Hg) și hipertensiunea sistolico-diastolică (TAS ≥ 140 și TAD ≥ 90 mm Hg) tind să predomine , în timp ce după vârsta de 50 de ani, hipertensiunea sistolică izolată (ISH ≥1 , ≥ 90 mm Hg) Hg) predomină. ISH este cea mai frecventă formă de hipertensiune arterială peste 60 de ani, fiind prezentă la peste 80% dintre bărbații și femeile hipertensivi netratați. [38]

Aceste observații, împreună cu datele privind riscurile hipertensiunii sistolice și beneficiile tratării hipertensiunii sistolice , au determinat grupul consultativ al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială să recomande o schimbare majoră de paradigmă în 2000, îndemnând ca TAS să devină criteriul major pentru diagnosticul, stadializarea și gestionarea terapeutică a hipertensiunii , în special la bătrânii americani de vârstă mijlocie. [22] Această recomandare a fost încorporată în sistemul de stadializare și ghidurile de tratament pentru JNC 7 și ghidurile ulterioare. [1,35]

SECHELE SI REZULTATE CU HIPERTENSIUNEA

Hipertensiunea arterială este un factor de risc major pentru BCV aterosclerotic (ASCVD) și aproape toate celelalte manifestări ale BCV. Nivelurile mai ridicate ale tensiunii arteriale cresc, în general, riscul de mortalitate totală, mortalitate BCV, mortalitate coronariană, infarct miocardic (IM), insuficiență cardiacă (IC), hipertrofie ventriculară stângă (LVH), fibrilație atrială, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu, boală vasculară periferică și insuficiență renală. Pentru multe dintre aceste puncte finale, există o modificare a efectului în funcție de sex, bărbații hipertensivi fiind expuși unui risc absolut mai mare de evenimente cardiovasculare decât femeile hipertensive (IC fiind o excepție notabilă). Există, de asemenea, o modificare substanțială a efectului în funcție de vârstă, hipertensivii mai în vârstă fiind expuși unui risc relativ similar, dar cu un risc absolut mult mai mare decât cei mai tineri. [39] După cum sa discutat mai târziu, hipertensiunea apare rar în mod izolat și conferă un risc crescut de BCV pe tot spectrul sarcinii generale a factorilor de risc, dar cu o importanță tot mai mare în stabilirea altor factori de risc. [40]

Nivelurile absolute de risc pentru ASCVD cresc substanțial odată cu creșterea sarcinii factorilor de risc și sunt sporite și mai mult de creșterile TA (Fig. 1.4) . După cum arată săgețile din Fig. 1.4 , panta creșterii riscului de ASCVD este mai mare odată cu creșterea nivelurilor TA, atunci când povara altor factori de risc este mai mare. Astfel, nivelurile TA și riscul pe care acestea îl conferă trebuie întotdeauna luate în considerare în contextul altor factori de risc și al riscului global al pacientului pentru ASCVD. De exemplu, deoarece combinația dintre hipertensiune arterială și diabet (DM) este deosebit de periculoasă, JNC 7 a recomandat niveluri mai scăzute ale tensiunii arteriale pentru pacienții cu DZ (<130/<80 mm Hg) decât pentru cei fără DZ (<140/<90 mm Hg). [1]

Persoanele cu hipertensiune arterială au un risc relativ crescut de două până la trei ori pentru evenimente cardiovasculare în comparație cu normotensivii de vârstă egală. Hipertensiunea crește relativ

riscuri pentru toate manifestările de BCV, dar impactul său *relativ* este cel mai mare pentru accident vascular cerebral și IC (Fig. 1.5) . Deoarece incidența CHD este mai mare decât incidența accidentului vascular cerebral și a IC, totuși, impactul *absolut al hipertensiunii - arteriale* asupra CHD este mai mare decât în cazul altor manifestări ale BCV, așa cum demonstrează excesul de riscuri arătat în Fig. 1.5 .

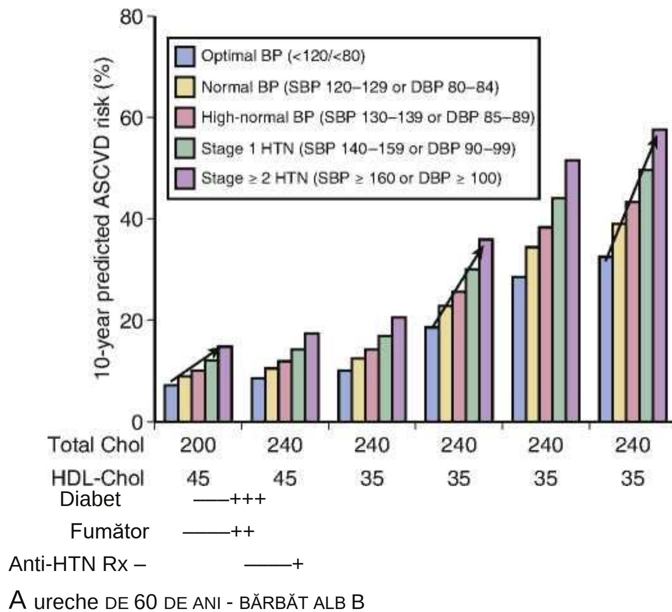
Pentru a ilustra importanța hipertensiunii arteriale ca factor de risc, să luăm în considerare cazul IC. Între 75% și 91% dintre persoanele care dezvoltă IC au antecedente de hipertensiune arterială. [41,42] Într-un studiu de la FHS, hipertensiunea a conferit un raport de risc pentru dezvoltarea IC de aproximativ 2 pentru bărbați și 3 pentru femei în următorii 18 ani. [42] După cum se arată în Fig. 1.6 , riscurile pentru IC asociate cu hipertensiune (2 la 3) au fost mult mai mici decât riscurile pentru IC asociate cu IM, care au fost mai mari de 6 atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Cu toate acestea, prevalența populației a - hipertensiunii a fost de 60%, comparativ cu aproximativ 6% pentru - infarctul miocardic. Prin urmare, riscul atribuibil populației (PAR) de IC, adică fracția de IC în această populație care a fost din cauza hipertensiunii arteriale, a fost de 59% la femei și 39% la bărbați. PAR-urile pentru IM au fost de 13%, respectiv 34% pentru femei și, respectiv, bărbați. [42]

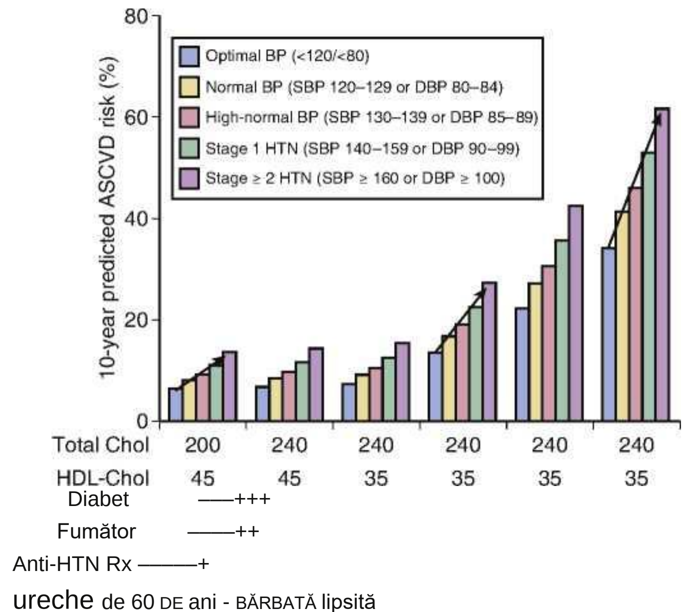
Anchetatorii din cohorta cuprinzătoare a județului Olmsted din Minnesota au estimat, de asemenea, PAR pentru diverși factori de risc de IC. În acel studiu, riscurile relative pentru IC au fost din nou ridicate pentru CHD și DM, cu cote de 3,05 și, respectiv, 2,65, în timp ce cotele asociate cu hipertensiunea arterială a fost de 1,44. Cu toate acestea, hipertensiunea arterială a fost predominantă în două treimi din cohortă. PAR a fost cel mai mare pentru CHD și hipertensiune arterială; fiecare a reprezentat 20% din cazurile (IC) din populație, deși CHD a reprezentat cea mai mare proporție de cazuri la bărbați (PAR 23% pentru CHD față de 13% pentru hipertensiune arterială), iar hipertensiunea arterială a fost de cea mai mare importanță la femei (PAR 28% pentru hipertensiune arterială față de 6% pentru CHD). [43]

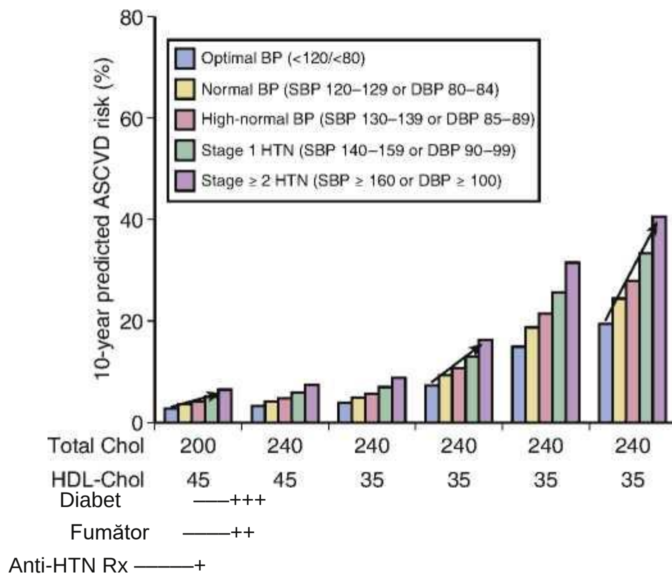
Importanța tensiunii arteriale sistolice

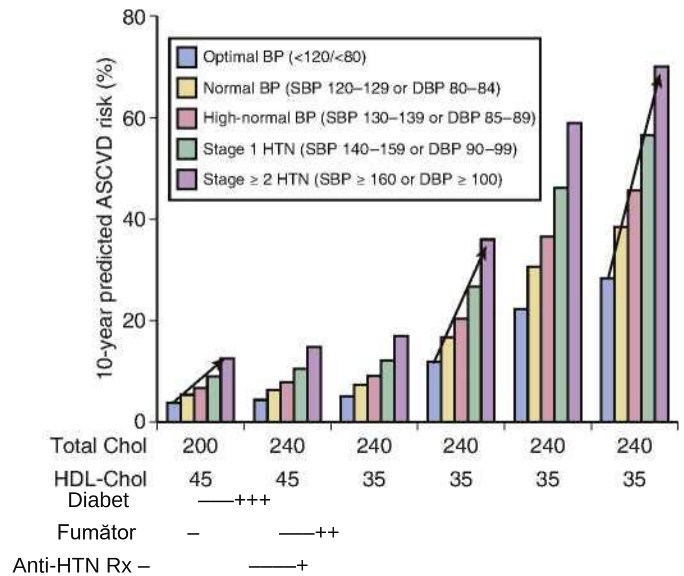
Este recunoscut timp de 4 decenii că TAS crescută conferă un risc de BCV cel puțin la fel de mare și, în majoritatea grupurilor studiate, un risc substanțial mai mare ca o DBP crescută. [44] Cu toate acestea, traducerea acestor cunoștințe în ghiduri clinice și în practica clinică a evoluat lent. În numeroase studii, creșterea PAS a fost asociată în mod constant cu un risc mai mare de evenimente adverse decât creșterea DBP, indiferent dacă aceste variabile TA sunt considerate separat sau împreună și dacă sunt tratate ca covariabile liniare sau în chintile, decile sau stadii JNC. De exemplu, în Studiul de sănătate cardiovasculară al americanilor în vârstă (Tabelul 1.4) , o creștere cu o abatere standard a TAS a fost asociată cu un risc ajustat mai mare pentru CHD și accident vascular cerebral decât a fost o creștere cu o abatere standard a DBP (sau PP). În modelele cu SBP și DBP împreună sau SBP și PP împreună, TAS a dominat în mod constant ca factor de risc mai mare. [45] Când bărbații care au fost examinați pentru includerea în Studiul de intervenție cu factori de risc multiplu (MRFIT) au fost stratificați în quintile de SBP sau DBP, riscurile pentru fiecare chintilă SBP au fost aceleași sau mai mari decât pentru chintila corespunzătoare de DBP (Fig. 1.7A) . [46] Descoperiri similare au fost observate atunci când participanții la screening MRFIT au fost stratificați în decile SBP și DBP; la fiecare nivel, SBP a fost asociat în mod constant cu un risc mai mare de mortalitate prin CHD decât decilul corespunzător al DBP (Fig. 1.7B) . [47] În cele din urmă, atunci când bărbații au fost stratificați în funcție de nivelul JNC de TAS și DBP, TAS a fost asociată cu un risc mai mare de mortalitate prin CHD decât DBP în fiecare etapă JNC BP. [47]

De fapt, când DBP este luată în considerare în contextul nivelului TAS, a fost observată o asociere inversă pentru DBP și riscul CHD. Franklin și colab. au demonstrat că, la orice nivel specificat de SBP, riscurile relative pentru CHD au scăzut odată cu creșterea









SMOCHIN. 1.4 Riscul estimat pe 10 ani pentru boala cardiovasculară aterosclerotică prin creșterea sarcinii factorilor de risc și a tensiunii arteriale sistolice, la un bărbat alb de 60 de

C 60-Year-Old white woman D 60-Year-Old Black woman

ani (panoul **A**), un bărbat afro-american (panoul **B**), o femeie albă (panoul **C**) și o femeie afro-americană (panoul **D**), pe baza ecuațiilor grupate de cohortă. [66] *ASCVD,* Boală cardiovasculară aterosclerotică ; *TA,* tensiunea arterială; *DBP,* tensiune arterială diastolică; *HDL-Chol,* colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; *HTA,* hipertensiune arterială; *SBP,* tensiune arterială sistolică.

DBP. De exemplu, la o PAS de 150 mm Hg, raportul de risc estimat pentru CHD a fost de 1,8 dacă PAD a fost de 70 mm Hg, dar numai aproximativ 1,3 dacă PAD a fost de 95 mm Hg. Cu cât nivelul TAS este mai mare, cu atât scăderea riscului de CHD este mai accentuată odată cu creșterea DBP. [48] Aceste date oferă câteva dovezi convingătoare pentru importanța PP ca măsură de risc, deoarece PP reprezintă - diferența dintre SBP și DBP, iar riscul mai mare a fost observat în acest studiu când PP sa extins. [48] Presiunea pulsului va fi discutată mai detaliat mai târziu.

Riscurile crescute asociate cu SBP sunt clare. Când se apreciază, de asemenea, că hipertensiunea arterială sistolica disproporționată cu creșterea diastolică este de departe cea mai comună formă de hipertensiune arterială, așa cum sa discutat mai devreme, devine clar că PAR pentru BCV conferit de SBP depășește cu mult PAR pentru DBP. În cele din urmă, lipsa de control a obiectivului BP în comunitate pare să fie în mare parte din cauza lipsei de control a TAS la mai puțin de 140 mm Hg. [38,49,50]

În eșantioanele naționale, predictorii transversali semnificativi ai lipsei controlului TA în rândul celor care sunt conștienți de hipertensiunea lor includ vârsta de 65 de ani sau mai mult, sexul masculin și nicio vizită la medic în ultimele 12 luni. [50] Vârsta și prezența LVH reprezintă probabil TAS inițială mai mare înainte de inițierea - terapiei și o durată mai lungă a hipertensiunii, ambele putând contribui la o dificultate mai mare în atingerea unor niveluri mai scăzute ale TA. În plus, se pare că clinicienii sunt reticenți să trateze persoanele în vârstă hipertensive pentru a reduce obiectivele TA,

d
u-
te
9 iii

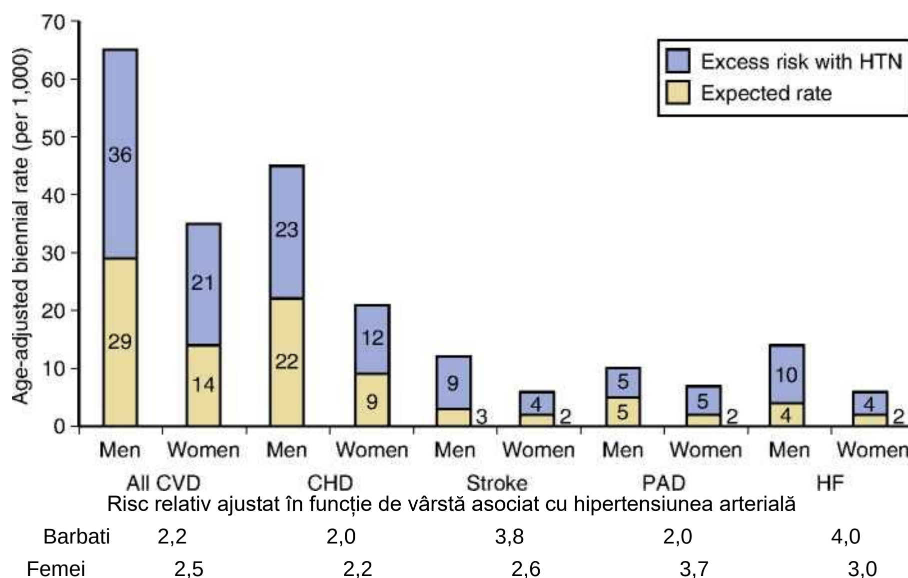
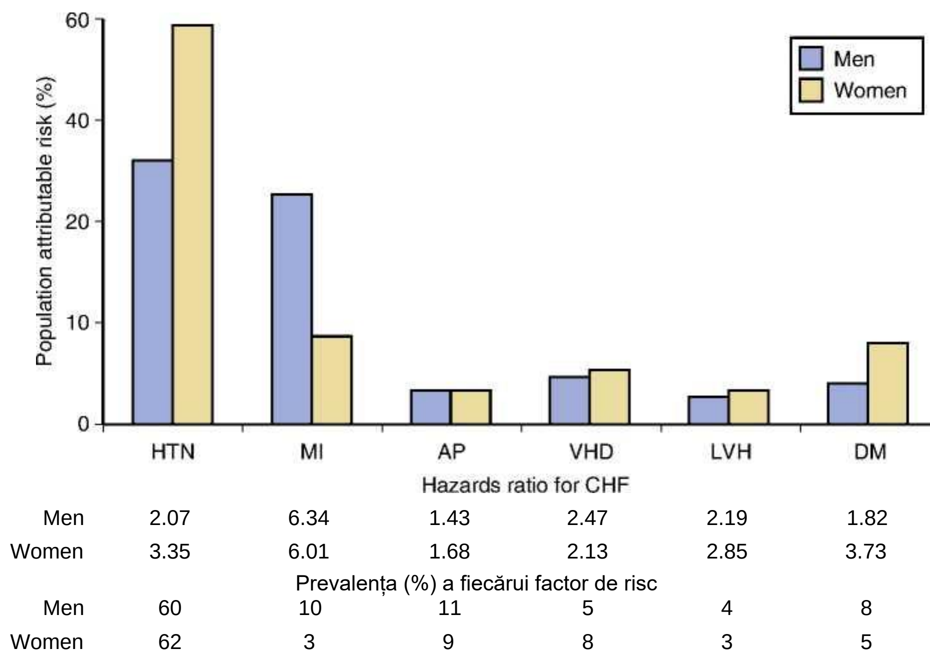


FIG. 1.5 Age-adjusted biennial rates, relative risks and absolute excess risks associated with hypertension for different cardiovascular endpoints: Framingham Study, 36-Year follow-up, persons aged 35-64 years. *CVD,* Cardiovascular disease; *CHD,* coronary heart disease; *HF,* heart failure; *HTN,* hypertension; *PAD,* peripheral arterial disease.

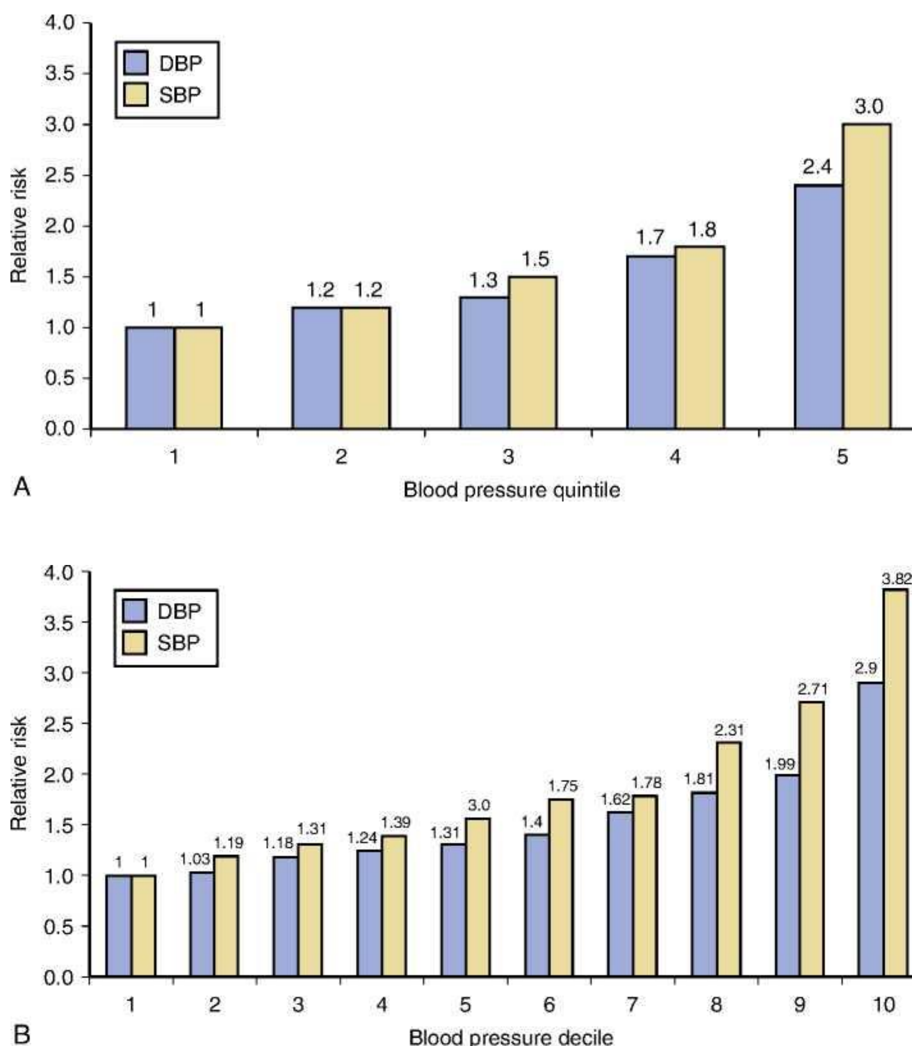


SMOCHIN. 1.6 Raportul riscurilor pentru insuficiența cardiacă congestivă asociată cu factori de risc selectați, prevalența fiecărui factor de risc și riscul atribuibil populației pentru fiecare factor de insuficiență cardiacă congestivă. *AP,* angina pectorală; *DZ,* diabet zaharat; *HTA,* hipertensiune arterială; *LVH,* hipertrofie electrocardiografică a ventriculului stâng; *IM,* infarct miocardic; *VHD,* boala cardiacă valvulară. *(Date de la Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. Progresia de la hipertensiune la insuficiență cardiacă congestivă.* JAMA. *1996;275:1557-1562.)*

TABELUL 1.4 Riscuri pentru boli cardiovasculare asociate cu diferite componente ale tensiunii arteriale în studiul de sănătate cardiovasculară

	1 DEVIARE STANDARD	RAPORTUL RISCURILOR AJUSTAT (IC 95%) Infarctul miocardic	Accident vascular cerebral
Tensiunea arterială sistolică	21,4 mm Hg	1,24 (1,15-1,35)	1,34 (1,21-1,47)
Tensiunea arterială diastolică	11,2 mm Hg	1,13 (1,04-1,22)	1,29 (1,17-1,42)
Presiunea pulsului	18,5 mm Hg	1,21 (1,12-1,31)	1,21 (1,10-1,34)

CI, Interval de încredere.
Date de la Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Asocierea dintre nivelul tensiunii arteriale și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral și mortalitate totală. Arch Intern Med . *2001;161:1183-1192.*



SMOCHIN. 1.7 Riscuri relative pentru mortalitatea bolii coronariene în rândul bărbaților examinați pentru Trialul de Intervenție cu Factori de Risc Multiple, pe chintile (panoul **A**) sau decile (panoul **B**) ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. *DBP,* tensiune arterială diastolică; *SBP,* tensiune arterială sistolica.

poate ca urmare a preocupărilor legate de ortostazie și riscul de cădere, polifarmacie sau observația controversată că poate exista o creștere a evenimentelor BCV și a mortalității printre cei mai vârstnici hipertensivi atunci când DBP este scăzut sub 60 sau 65 mm Hg (fenomenul curbei în formă de J). [51]

ISH a fost demonstrat în mod clar ca un factor de risc pentru rezultatele adverse ale BCV la persoanele în vârstă, dar a existat o dezbatere cu privire la importanța sa la adulții mai tineri, la care s-a considerat că reprezintă artefact de măsurare sau tensiune arterială labilă fără consecințe semnificative. Yano și colab [52] a examinat recent urmărirea pe 31 de ani a 27.000 de bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani în cadrul proiectului Chicago Heart Association Detection în industrie. Ei au observat că, în comparație cu cei care aveau niveluri normale de TA, bărbații cu ISH aveau riscuri semnificative cu 23% și 28% mai mari pentru bolile cardiovasculare și mortalitatea coronariene. La femeile cu ISH, riscurile au fost de 1,55 (interval de încredere 95% 1,18 la 2,05) și, respectiv, 2,12 (1,49 la 3,01). [52] Aceste date pot determina orientările să-și schimbe abordarea față de ISH la tineri.

Riscul din spectrul tensiunii arteriale și importanța hipertensiunii în stadiul 1

După cum sa menționat mai sus, creșterea tensiunii arteriale este asociată cu creșterea riscurilor de BCV, începând cu niveluri în cadrul așa-numitului interval „normal". The Prospective Studies Collaboration, un studiu de punere în comun a aproximativ 1.000.000 de bărbați și femei într-un număr a unor cohorte epidemiologice mari și care includ date despre mai mult de 56.000 de decese, au demonstrat că riscurile de deces cauzate de BCV cresc constant, începând cel puțin la niveluri la fel de scăzute ca TAS de 115 mm Hg și TAD de 75 mm Hg. Când este luată în considerare izolat , pentru fiecare TAS cu 20 mm Hg mai mare și fiecare PAD cu 10 mm Hg mai mare, există aproximativ o dublare a riscului de deces prin accident vascular cerebral și deces prin boală cardiacă ischemică atât pentru bărbați, cât și pentru femei. [39]

În mod similar, setul mare de date de peste 347.000 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 35 și 57 de ani examinați pentru MRFIT oferă o estimare precisă a riscului incremental de BCV începând de la BP mai scăzute. Datele de la participanții la MRFIT, afișate în Fig. 1.8A , confirmă o influență continuă și gradată a TAS asupra riscului relativ multivariabil ajustat pentru mortalitatea CHD începând cu niveluri de TA cu mult sub 140 mm Hg. [53] Bărbații cu TAS de 150 până la 159 mm Hg au un risc de peste trei ori mai mare, iar bărbații cu TAS mai mare de 180 mm Hg de aproape șase ori riscul bărbaților cu TAS mai mică de 100 mm Hg. Aceste date fac, de asemenea, un punct important despre nivelurile TA din populația la care apar majoritatea evenimentelor BCV. În Fig. 1.8B , numerele de deasupra fiecărei bare indică numărul de bărbați din acel strat de SBP la momentul inițial. Luând în considerare numărul de bărbați din fiecare strat și ratele așteptate de deces CHD, ratele de deces CHD observate în cohorta de screenee MRFIT indică exces de decese CHD care au loc la ratele indicate de linia din Fig. 1.8C . Proporția deceselor în exces prin CHD după stratul SBP este indicată în Fig. 1.8D . După cum se arată, aproape două treimi din decesele în exces de CHD au avut loc în



FIG. 1.8 Relative risks for coronary heart disease (CHD) mortality among screenees for the Multiple Risk Factor Intervention Trial by level of systolic blood pressure (SBP; Panel **A**), with: number of men in each stratum of SBP (Panel **B**); distribution of excess CHD deaths by SBP stratum (Panel **C**); and distribution of excess CHD deaths by Joint National Committee stage (Panel **D**).

bărbații cu TAS între 130 și 159 mm Hg, niveluri relativ „ușoare" de TA crescută. Aceste constatări au fost recent replicate în cohortele Framingham și Risc de ateroscleroză în comunități mai contemporane. [54]

Datele din FHS indică, de asemenea, că riscul asociat cu TA în intervalul de 130 până la 139 mm Hg sistolic sau 85 până la 89 mm Hg diastolic este substanțial, în ciuda faptului că aceste niveluri nu sunt clasificate drept „hipertensiune arterială". Aceste niveluri de TA sunt asociate cu riscuri relative de BCV ajustate multivariabile semnificativ crescute de 2,5 la femei si 1,6 la barbati. [55] De asemenea, persoanele cu TAS între 120 și 139 mm Hg sau TAD între 80 și 89 mm Hg au o probabilitate mare de a evolua către hipertensiune arterială definitivă în următorii 4 ani, mai ales dacă au 65 de ani sau mai mult. [56]

Presiunea pulsului și riscurile pentru boli cardiovasculare

Presiunea pulsului este definită ca TA sistolică minus TA diastolică. În ultimii ani a existat un interes intens pentru PP ca factor de risc pentru BCV. Cu toate acestea, diverși anchetatori s-au luptat cu cel mai bun mod de a „ancora" PP. De exemplu, un pacient cu o TA de 120/60 are aceeași PP (60 mm Hg) ca un pacient cu o TA de 150/90, deși acest din urmă pacient prezintă în mod clar un risc mai mare de evenimente adverse. Diferiți anchetatori au ancorat PP la

DBP, presiunea arterială medie și TAS. După cum sa discutat mai devreme, Franklin și colab. au demonstrat că creșterea PP a fost asociată cu creșteri marcate ale riscului de CHD la subiecții cu aceeași PAS. [48] Chae și colab. au descoperit, de asemenea, că PP a fost un predictor independent al IC într-o cohortă de vârstnici, chiar și după ajustarea pentru presiunea arterială medie, CHD prevalentă și alți factori de risc pentru IC. [57] Într-un alt studiu, Haider și colegii au observat că SBP și PP conferea un risc similar pentru IC. [58] Cu toate acestea, alte studii au descoperit că TAS conferă un risc mai mare decât PP, când TAS și PP sunt considerate separat sau ca covariabile în același model multivariabil. [45] Prospective Studies Collaboration menționată mai sus, care a reunit date din 61 de studii epidemiologice mari și aproximativ 1.000.000 de bărbați și femei, a constatat că cea mai bună măsură a TA pentru predicția evenimentelor BCV a fost media SBP și DBP, care a prezis mai bine decât SBP sau DBP singur și mult mai bine decât PP. [39] Recomandarea JNC 7 a fost ca concentrarea clinică să rămână pe SBP în determinarea nevoii de terapie și atingerea obiectivului BP. [1]

Mosley și colegii săi au comparat utilitatea predictivă a PP și a altor măsuri BP pentru diverse rezultate ale bolii cardiovasculare (inclusiv spitalizări și mortalitate prin accident vascular cerebral, IM și IC) folosind date de urmărire pe termen lung de la Chicago Heart Association Detection Project in Industry. [59] Măsurile inițiale ale TA au fost evaluate pentru utilitatea predictivă pentru evenimentele fatale și nefatale pe o perioadă de 33 de ani. Dintre 36.314 participanți, care aveau o vârstă medie de 39 de ani

ani, 43,4% erau femei. În analizele univariate, rapoartele de risc pentru moartea prin accident vascular cerebral pe o abatere standard a PP, SBP și, respectiv, DBP, au fost 1,49, 1,75 și 1,71. Măsurile multiple au - indicat toate o utilitate predictivă mai bună pentru SBP și DBP în comparație cu PP. Rezultatele pentru decesul CHD sau IC și rezultatele pentru AVC, IM sau IC au fost similare. PP a avut o utilitate predictivă mai slabă la toate vârstele, dar în special pentru cei sub 50 de ani. În general, în acest studiu de cohortă mare, PP a avut o utilitate predictivă pentru evenimentele CV care a fost inferioară TAS sau DBP. Aceste constatări tind să susțină abordarea ghidurilor actuale în utilizarea SBP și DBP pentru a evalua riscul și necesitatea tratamentului. [59]

Boala Renală

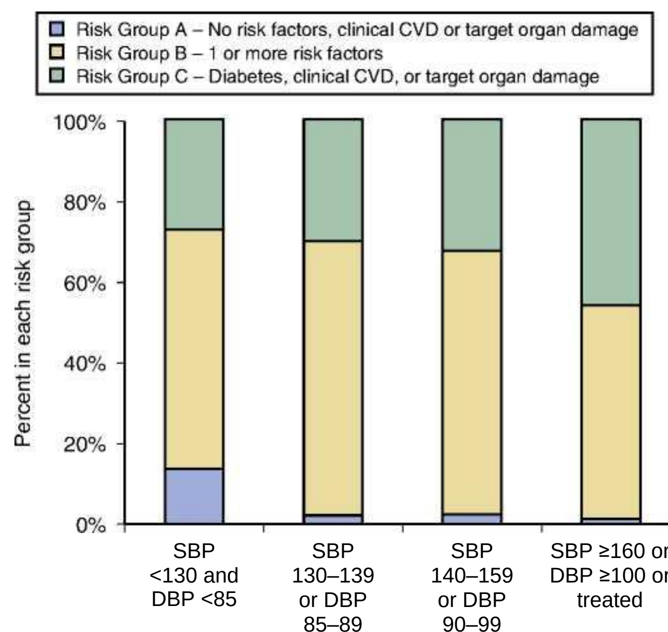
Hipertensiunea arterială este, de asemenea, un factor de risc major pentru boala renală. Din cele 93.000 de cazuri estimate de boală renală în stadiu terminal (IRST) diagnosticate anual, se estimează că peste 25% sunt din cauza hipertensiunii arteriale și mai mult de 40% din cauza DZ. [60] Cu toate acestea, aceste cifre pot subestima substanțial contribuția TA la creșterea incidenței bolii renale, deoarece aceste date oferă doar o singură cauză diagnostică, iar hipertensiunea arterială este prezentă la marea majoritate a celor cu DZ. Afro-americanii au un risc de aproximativ patru ori mai mare ca albii de a dezvolta ESRD, in parte din cauza prevalentei lor semnificativ mai mari a hipertensiunii arteriale. [41] Pe lângă contribuția sa la IRST, tensiunea arterială crescută apare și în formele mai ușoare de boală cronică de rinichi și agravează proteinuria.

Funcția cognitivă

A fost bine stabilită o asociere între nivelurile inițiale mai ridicate ale TA, măsurate de obicei la un singur punct de timp, și funcția cognitivă inferioară. [61] Componentele netradiționale ale TA, cum ar fi variabilitatea TA de la vizită la vizită (așa-numita variabilitate TA pe termen lung) au fost, de asemenea, asociate cu funcția cognitivă la persoanele în vârstă. Cu toate acestea, variabilitatea tensiunii arteriale pe termen lung de la vârsta adultă tânără până la vârsta mijlocie a fost examinată doar recent ca un potențial predictor al funcției cognitive la vârsta mijlocie. Anchetatorii din studiul CARDIA au examinat variabilitatea TA la 2326 de participanți la opt examinări în serie de peste 25 de ani și asocierea cu funcția cognitivă la o vârstă medie de 50 de ani. Variabilitatea pe termen lung a TA de peste 25 de ani, începând cu vârsta adultă tânără, a fost asociată cu o viteză psihomotorie mai slabă și teste de memorie verbală la mijlocul vârstei, independent de expunerea cumulativă la TA în timpul următorului . [61] Într-un studiu paralel, anchetatorii au folosit date de la monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale efectuate la o vârstă medie de 35 de ani și le-au legat de aceleași teste ale funcției cognitive la mijlocul vârstei. [62] În această analiză, scăderea mai puțină a TA nocturnă și nivelurile mai ridicate ale TA diastolice nocturne au fost asociate cu o funcție executivă mai scăzută la mijlocul vârstei, independent de măsurile multiple ale TA de birou în timpul urmăririi pe termen lung. TA nocturnă nu a fost asociată cu viteza psihomotorie și memoria verbală, ceea ce sugerează că diferite aspecte ale expunerii TA pe durata vieții pot afecta regiunile creierului în mod diferențial. [62]

Rezultate concurente cu hipertensiunea arterială

Persoanele cu hipertensiune arterială sunt expuse riscului de a avea mai multe rezultate potențiale simultan, inclusiv decese non-BCV, CC, accident vascular cerebral, IC și alte cauze de deces prin BCV. Metodele tradiționale de analiză a supraviețuirii evaluează de obicei numai fiecare dintre aceste rezultate în mod independent, fără a înțelege probabilitățile lor comune de apariție. O analiză recentă a folosit o metodologie nouă pentru a explora aceste riscuri concurente în rândul tuturor subiecților FHS care au avut hipertensiune arterială nou-debut și au fost inițial lipsiți de BCV. Au existat 645 de bărbați și 702 de femei cu hipertensiune arterială nou debut (vârsta medie 57 de ani). În comparație cu controalele nehipertensive , subiecții cu hipertensiune arterială nou-apariție au avut o șansă semnificativ mai mare de a experimenta mai întâi un eveniment BCV decât decesul non-CV. Printre hipertensivii cu debut nou, cei de 12 ani concurează



SMOCHIN. 1.9 Clasificare încrucișată a grupurilor de risc și a stadiilor tensiunii arteriale între 4962 de subiecți ai studiului Framingham Heart Study. *BCV,* boli cardiovasculare; *DBP,* tensiune arterială diastolică; *SBP,* tensiune arterială sistolica. *(Date de la Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PW, Levy D. Cross-classification of JNC VI blood pressure stages and risk groups in the Framingham Heart Study.* Arch Int Med. *1999;159:2206-2212.)*

incidența cumulativă a oricărui obiectiv BCV ca prim eveniment la bărbați a fost de 24,7%, comparativ cu 9,8% pentru decesul non-BCV (raportul de risc, 2,53; interval de încredere 95%, 1,83 la 3,50); la femei, incidențele concurente au fost de 16,0% față de 10,1%, respectiv (raportul de risc 1,58; 1,13 la 2,20). Cele mai frecvente evenimente majore de BCV în rândul celor cu hipertensiune arterială nou-debut au fost decesul CHD sau IM nefatal (8,2%) la bărbați și accidentul vascular cerebral (5,2%) la femei. Tipul și incidența primelor evenimente CV au variat în funcție de vârstă, sex și severitatea hipertensiunii arteriale la debut, accidentul vascular cerebral predominând în rândul bărbaților și femeilor în vârstă de toate vârstele cu hipertensiune arterială nou debut. [63] Aceste rezultate reprezintă o abordare nouă pentru înțelegerea complicațiilor hipertensiunii arteriale și ar putea ajuta la țintirea terapiilor pentru pacienții cu hipertensiune arterială de debut pentru a optimiza strategiile de prevenire. De exemplu, o persoană în vârstă (> 60 de ani) cu hipertensiune arterială nou debut prezintă cel mai mare risc de accident vascular cerebral ca prim eveniment; Scăderea TA ar fi probabil de o importanță capitală pentru a preveni acest lucru. Cu toate acestea, un bărbat mai tânăr cu hipertensiune arterială de debut este cel mai probabil să aibă mai întâi un eveniment major de CHD, așa că ar putea fi subliniată terapia cu aspirină și statine, pe lângă scăderea TA.

CLUSTERAREA FACTORILOR DE RISC

Hipertensiunea arterială apare izolat foarte rar. Datele de la 4962 de subiecți FHS au fost utilizate pentru a evalua clasificarea încrucișată a stadiilor JNC VI BP și a grupurilor de risc (Fig. 1.9) într-o populație de vârstă mijlocie și mai în vârstă din comunitate. [64] În acest studiu, stadiile mai ridicate ale TA au fost asociate cu un număr mediu mai mare de factori de risc și rate mai mari de BCV clinice și/sau leziuni ale organelor țintă. În general, dintre cei cu TA normală ridicată sau hipertensiune , doar 2,4% nu au avut factori de risc asociați, în timp ce 59,3% au avut cel puțin un factor de risc asociat și 38,2% au avut leziuni ale organului țintă, BCV clinic sau (DM). [64]

Epidemia actuală de obezitate în rândul societăților occidentale a condus la o mai bună înțelegere a fenomenului de grupare a factorilor de risc și a legăturilor patofiziologice dintre hipertensiune arterială, obezitate, DZ și riscul de BCV. Grupul de factori de risc , inclusiv obezitatea centrală, dislipidemia aterogenă (cu HDL-colesterol scăzut, trigliceride mari și particule mici și dense de LDL-colesterol), metabolismul glucozei afectat, inflamația vasculară, mediul proaterogen și TA crescută au

a fost numit „sindrom metabolic”. Adipozitatea viscerală și rezistența la insulină par să joace un rol central în dezvoltarea SM, iar TA crescută este o caracteristică cheie de diagnosticare. [65] În unele etnii, cum ar fi afro-americanii, tensiunea arterială crescută este cel mai frecvent criteriu care duce la diagnosticul sindromului metabolic. Hipertensiunea arterială conferă risc crescut pentru BCV în absența factorilor de risc, dar riscul absolut crește dramatic atunci când sunt prezenți alți factori de risc, așa cum se arată în Fig. 1.4 .

EVALUAREA RISCURILOR GLOBALE CA STRATEGIE PENTRU TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII

Pentru multe ghiduri de practică clinică internaționale și americane, în special în domeniul terapiei de scădere a colesterolului pentru a preveni incidentele BCV, paradigma din ultimele două decenii a fost aceea că intensitatea tratamentului preventiv ar trebui să se potrivească cu riscul absolut al pacientului de a dezvolta boala. Cu alte cuvinte, pacienții cu risc absolut scăzut de a avea un eveniment BCV pe termen scurt ar trebui să urmărească modificarea stilului de viață după cum este necesar, dar de obicei nu ar trebui să fie tratați cu terapie medicamentoasă, având în vedere costurile concomitente și potențialele efecte secundare. Pacienții cu risc suficient de ridicat ar trebui să urmeze atât modificarea stilului de viață, cât și terapie medicamentoasă atunci când riscul lor este peste pragul în care s-a demonstrat beneficiul clinic net și se poate aștepta ca pacientului să se aducă. În această paradigmă, ghidurile folosesc ecuații multivariabile pentru a prezice riscul pe 10 ani de BCV pentru a estima riscul pentru un anumit pacient și pentru a ajuta la luarea deciziilor. În SUA, ghidurile recente privind colesterolul din 2002 și 2013 au adoptat scoruri de risc multivariabile ca ajutoare de decizie. Orientările de prevenire a Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii din 2013 au dezvoltat și promulgat Ecuațiile de cohortă în comun, pe baza datelor de la 25.000 de bărbați și femei albi și afro-americani cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, pentru a prezice riscurile pe 10 ani de deces prin CHD, infarct miocardic nonfatal sau nonfatal sau fatal. [66] Aceste ecuații formează baza datelor prezentate în Fig. 1.4 , în care este clar că nivelurile TA (și cerințele pentru terapia antihipertensivă) contribuie semnificativ la predicția riscului de BCV. Gaziano și colegii [67] au promulgat, de asemenea, un scor de risc care nu necesită utilizarea datelor de laborator, cum ar fi nivelul colesterolului total, folosind în schimb toate valorile clinice pentru a prezice riscul de BCV. În acele ecuații, care au demonstrat o bună utilitate predictivă într-o varietate de situații internaționale, indicele de masă corporală este înlocuit cu colesterolul cu menținerea bună a utilității predictive.

Liniile directoare ale TA nu au adoptat, în general, această abordare, continuând în schimb să utilizeze nivelurile absolute ale TA, mai degrabă decât nivelurile absolute ale riscului de BCV, ca praguri pentru inițierea terapiei medicamentoase. Cu toate acestea, datele crescânde sugerează că abordările de tratament bazate pe risc pot avea un rol și pentru managementul TA. Sundstrom și colab. au folosit recent date din Marea Colaborare a cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale pentru a examina reducerile relative și absolute ale riscurilor asociate cu terapia antihipertensivă în toate straturile de risc absolut prezis inițial de BCV pe 5 ani. În 51.917 participanți din 11 studii, 4167 (8%) au avut un eveniment cardiovascular pe o perioadă mediană de 4,0 ani (interval intercuartil 3,4-4,4) de urmărire. Nivelurile inițiale medii estimate ale riscului cardiovascular pe 5 ani pentru fiecare dintre cele patru straturi de risc în creștere au fost de 6,0%, 12,1%, 17,7% și 26,8%. În fiecare grup consecutiv cu risc mai mare, tratamentul de scădere a tensiunii arteriale a redus riscul relativ de evenimente cardiovasculare cu 18% (95% CI 7-27), 15% (4-25), 13% (2-22) și, respectiv, 15% (5-24), (p = 0,30 pentru tendință). Cu toate acestea, în ceea ce privește reducerea riscului absolut, tratamentul a fost mai eficient pentru persoanele cu risc mai mare decât persoanele cu risc mai scăzut. Tratarea a 1000 de pacienți din fiecare grup cu tratament de scădere a tensiunii arteriale timp de 5 ani ar preveni 14 (95% CI 8-21), 20 (8-31), 24 (8-40) și, respectiv, 38 (16-61) evenimente cardiovasculare (p = 0,04 pentru tendință). În mod similar, Eddy și colab. au folosit modelarea de simulare pentru a estima că abordările bazate pe risc pentru tratamentul hipertensiunii ar fi mult mai eficiente decât deciziile actuale bazate pe pragul BP, tratând mai puțini pacienți pentru a preveni același număr de evenimente BCV sau prevenind mai multe evenimente BCV la același cost ca pragurile BP orientate de ghid. [68]

IMPORTANȚA PREVENIRII DEZVOLTAREA TENSIUNII ARTERIALE CREȘTE

După cum sa menționat mai devreme, nivelurile TA tind să crească de la vârsta adultă tânără până la sfârșitul vieții. Odată ce hipertensiunea arterială a fost diagnosticată, multe intervenții eficiente în stilul de viață și terapii medicamentoase pot scădea tensiunea arterială, cu o reducere dramatică a riscului de BCV. Cu toate acestea, a fost o întrebare deschisă dacă tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale odată diagnosticată hipertensiunea ar putea reduce pe deplin riscul de evenimente cardiovasculare la nivelurile scăzute observate la persoanele a căror tensiune arterială a rămas întotdeauna scăzută. Liu et al [69] au folosit recent date din Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA) pentru a examina această problemă. Rezultatele au fost comparate între participanții fără sau cu tratament antihipertensiv la trei niveluri de TA: mai mică de 120/80 mm Hg, TA sistolică 120 mm Hg până la 139 mm Hg sau TA diastolică 80 mm Hg până la 89 mm Hg și TA sistolică 140 mm Hg sau mai mare (TA 140 mm Hg sau distolic sau mai mare). TA > 130 sau TA diastolică > 80 mm Hg pentru participanții cu diabet). Printre participanții MESA cu vârsta de 50 de ani sau peste la momentul inițial, cei cu TA mai mică de 120/80 mm Hg la tratament au avut un indice de masă ventricular stâng mai mare, prevalența ratei de filtrare glomerulară estimată mai mică de 60 ml/min la 1,73 m^2, prevalența scorului de calciu coronarian mai mare de 100 și aceia cu o rată a bolii cardiovasculare cu 5 ani de urmărire mai mică decât rata incidentelor cardiovasculare de 5 ani. peste 120/80 mm Hg fără tratament. La niveluri mai ridicate de TA, cei care au fost tratați la un anumit nivel de TA au avut, de asemenea, tendința de a prezenta un risc mai mare de BCV comparativ cu cei a căror TA era la același nivel fără tratament (Tabelul 1.5) . [69] Datele sugerează că, pe baza abordării

TABLE 1.5 Multivariable–Adjusted Hazard Ratios for all Cardiovascular Disease, Coronary Heart Disease, Heart Failure and Stroke, Stratified by Baseline Blood Pressure and Antihypertensive Treatment Status in 5798 Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Participants

		MULTIVARIABLE-ADJUSTED HAZARD RATIO (95% CI)					
		BP <120/<80 MM HG AT BASELINE		SBP 120-139 OR DBP 80-89 MM HG AT BASELINE		SBP ≥140 OR DBP ≥90 MM HG AT BASELINE	
OUTCOME	NO. OF EVENTS	Untreated	Treated and Well Controlled	Untreated	Treated and Controlled	Untreated	Treated and Uncontrolled
CVD	603	1.0 (ref)	2.19 (1.56, 3.07)	1.42 (1.03, 1.95)	2.21 (1.60, 3.05)	2.76 (2.04, 3.72)	2.96 (2.20, 3.97)
CHD	423	1.0 (ref)	2.02 (1.37, 2.97)	1.29 (0.89, 1.86)	2.09 (1.45, 3.03)	2.28 (1.60, 3.25)	2.52 (1.79, 3.55)
HF	226	1.0 (ref)	1.70 (0.92, 3.12)	1.41 (0.80, 2.51)	2.42 (1.40, 4.19)	2.43 (1.42, 4.15)	3.04 (1.83, 5.04)
Stroke	171	1.0 (ref)	2.56 (1.25, 5.28)	1.76 (0.90, 3.45)	3.13 (1.62, 6.09)	4.20 (2.27, 7.76)	4.67 (2.55, 8.56)

BP, Blood pressure; *CHD,* coronary heart disease; *CI,* confidence interval; *CVD,* cardiovascular disease; *DBP,* diastolic blood pressure; *HF,* heart failure; *SBP,* systolic blood pressure. *Data from Liu K, Colangelo LA, Daviglus ML, et al. Can antihypertensive treatment restore the risk of cardiovascular disease to ideal levels? The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study and the Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).* J Am Heart Assoc. *2015;4: e002275.*

actuale,

tratamentul antihipertensiv care este început după creșterea semnificativă a TA (de obicei la 140 mm Hg sistolic) nu restabilește riscul de boală cardiovasculară la niveluri ideale. Prin urmare, ar trebui să se pună accent pe prevenirea primordială a creșterii TA pentru a reduce în continuare morbiditatea și mortalitatea bolilor cardiovasculare.

REZUMAT

Hipertensiunea arterială este cel mai răspândit factor de risc major pentru toate formele de BCV și boli renale. Factorii de risc pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale sunt bine înțeleși și numeroase obiceiuri alimentare și personale, precum și problemele societale, trebuie abordate dacă dorim să scădem nivelurile populației de TA și să controlăm TA la fiecare pacienți, în special TAS. Sunt necesare eforturi majore de sănătate publică și clinice pentru a îmbunătăți prevenirea hipertensiunii, în special printr-un control mai bun al greutății. Cercetările mai noi care să înțeleagă bazele genetice ale hipertensiunii arteriale și interacțiunile importante dintre gene-mediu pot ajuta la indicarea unor noi mijloace de prevenire . Deși beneficiile terapiei antihipertensive sunt substanțiale, prea puțini pacienți realizează o reducere optimă a TA și, prin urmare, nu realizează potențialele reduceri ale riscului de BCV și boli renale. Sunt necesare un tratament și un control mai extins, dar un accent mai mare pe prevenirea primordială a hipertensiunii ar fi un mijloc mult mai eficient de reducere a impactului populației al TA crescute asupra longevității sănătoase.

Referințe

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:1206-1252.
2. Hill AB. Mediul și boala: asociere sau cauzalitate? *Proc R Soc Med* . 1965;58: 295-300.
3. Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. *Prevalența și controlul hipertensiunii în rândul adulților: Statele Unite, 2011-2014. Rezumat de date NCHS, nr 220* . Hyattsville, MD: Centrul Național pentru Statistică în Sănătate; 2015.
4. Burt VL, Culter JA, Higgins M, et al. Tendințe în prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în populația adultă din SUA. Date din anchetele de examinare a sănătății, 1960-1991. *Hipertensiune arterială* . 1995;26:60-69.
5. Hajjar I, Kotchen TA. Tendințe în prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. *JAMA* . 2003;290:199-206.
6. Yoon S, Otschega Y, Louis T. *Tendințele recente în prevalența hipertensiunii arteriale și tratamentul și controlul acesteia, 1999-2008* . Hyattsville, MD: Centrul Național pentru Statistică în Sănătate; 2010.
7. Huffman MD, Capewell S, Ning H, Shay CM, Ford ES, Lloyd-Jones DM. Comportamentul sănătății cardiovasculare și schimbările factorilor de sănătate (1988–2008) și proiecții până în 2020: rezultate din Sondajele naționale de examinare a sănătății și nutriției. *Circulația* . 2012;125:2595-2602.
8. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. *Hipertensiunea în rândul adulților din Statele Unite: Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, 2011–2012. Rezumat de date NCHS, nr 133* . Hyattsville, MD: Centrul Național pentru Statistică în Sănătate; 2013.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2016;133:e38-60.
10. Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJL, Lim SS. Prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în județele din Statele Unite, 2001-2009. *PLoS ONE* . 2013; 8: e60308.
11. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR și colab. Evaluarea comparativă a riscurilor globale, regionale și naționale a 79 de riscuri comportamentale, de mediu și ocupaționale și metabolice sau grupuri de riscuri în 188 de țări, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease. *Lancet* . 2013;386:2287-2323.
12. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii și a vătămărilor atribuibile la 67 de factori de risc și grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease. *Lancet* . 2010;380:2224-2260.
13. *Evaluare IfHMa. GBD 2013* ; 2013. http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ . Accesat 20 aprilie 2016.
14. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al. Tendințele naționale, regionale și globale ale tensiunii arteriale sistolice începând cu 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 786 de ani de țară și 5,4 milioane de participanți. *Lancet* . 2011;377:568-577.
15. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Prevalența hipertensiunii arteriale și nivelurile tensiunii arteriale în 6 țări europene, Canada și Statele Unite. *JAMA* . 2003;289:2363-2369.
16. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Tratamentul și controlul hipertensiunii în cinci țări europene, Canada și Statele Unite. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:10-17.
17. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hyper tension in the United States 1999 to 2000. A rising tide. *Hipertensiune arterială* . 2004;44:398-404.
18. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Risc rezidual pe parcursul vieții pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale la femei și bărbați de vârstă mijlocie: Studiul Framingham Heart. *JAMA* . 2002;287:1003-1010.
19. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ și colab. Prevalența hipertensiunii în populația adultă din SUA : rezultatele celui de-al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, 1988-1991. *Hipertensiune arterială* . 1995;25:305-313.
20. Franklin SS, Gustin W, Wong ND și colab. Modele hemodinamice ale modificărilor tensiunii arteriale legate de vârstă. Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 1997;96:308-315.
21. Lakatta EG, Levy D. Îmbătrânirea arterială și cardiacă: acționari majori în întreprinderile cu boli cardiovasculare: Partea I: arterele îmbătrânite: o „înființare” pentru bolile vasculare. *Circulația* . 2003;107:139-146.
22. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importanța tensiunii arteriale sistolice la americanii în vârstă. *Hipertensiune arterială* . 2000;35:1021-1024.
23. Wang Y, Wang QJ. Prevalența prehipertensiunii și a hipertensiunii arteriale în rândul adulților din SUA, conform noilor linii directoare ale Comitetului Național Comun. *Arch Intern Med* . 2004;164:2126-2134.
24. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Excesul de greutate și obezitatea ca factori determinanți ai riscului cardiovascular: experiența Framingham. *Arch Intern Med* . 2002;162:1867-1872.
25. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, et al. Indicele de masă corporală constant stabil sau scăzut la vârsta adultă tânără și modificări longitudinale ale componentelor sindromului metabolic : Studiul de dezvoltare a riscului arterei coronariene la adulții tineri. *Circulația* . 2007;115:1004-1011.
26. Mamun AA, Lawlor DA, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Efectul modificărilor indicelui de masă corporală între 5 și 14 ani asupra tensiunii arteriale la 14 ani: constatări dintr-un studiu de cohortă de naștere. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:1083-1087.
27. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral – Actualizare 2011: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2011;123:e18-209.
28. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Tendințe în prevalența hipertensiunii arteriale, gradul de conștientizare, tratament și control la adulții din Statele Unite între 1988-1994 și 1999-2004. *Hipertensiune arterială* . 2008;52:818-827.
29. *Raportul CDC privind disparitățile și inegalitățile în domeniul sănătății—Statele Unite ale Americii, 2013* . Atlanta, GA: Centers for Disease Control & Prevention; 2013.
30. Stamler J, Elliott P, Appel L, et al. Tensiune arterială mai mare la adulții americani de vârstă mijlocie, cu un rol educațional mai mic al factorilor alimentari multipli: studiul INTERMAP. *J Hum Hipertens* . 2003;17:655-775.
31. Stamler J, Rose G, Elliott P, et al. Constatările Studiului Cooperativ Internațional INTERSALT. *Hipertensiune arterială* . 1991;17(Suppl 1):I9-I15.
32. Levy D, DeStefano AL, Larson MG și colab. Dovezi pentru o genă care influențează tensiunea arterială pe cromozomul 17. Rezultatele legăturii de scanare a genomului pentru tipurile longitudinale de fenomene ale tensiunii arteriale la subiecții din studiul Framingham Heart. *Hipertensiune arterială* . 2000;36:477-483.
33. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Studiul de asociere la nivelul genomului identifică opt loci asociați cu tensiunea arterială. *Nat Genet* . 2009;41:666-676.
34. Zheng J, Rao DC, Shi G. O actualizare privind studiile de asociere la nivelul genomului hipertensiunii arteriale. *Informatica aplicata* . 2015;2:1-20.
35. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2571.
36. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Levy D. Impactul diferențial al nivelului tensiunii arteriale sistolice și diastolice asupra stadializării JNC-VI. *Hipertensiune arterială* . 1999;34:381-385.
37. Pogue VA, Ellis C, Michel J, Francis CK. Noul sistem de stadializare al celui de-al cincilea raport al Comitetului Național Comun privind detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC-V) modifică evaluarea severității și tratamentul hipertensiunii [vezi comentariile]. *Hipertensiune arterială* . 1996;28:713-718.
38. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominanța hipertensiunii sistolice izolate printre hipertensivii de vârstă mijlocie și vârstnici din SUA. *Hipertensiune arterială* . 2001;37:869-874.
39. Colaborare PS. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite pentru mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* . 2002;360:1903-1913.
40. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Predicția bolii coronariene folosind categorii de factori de risc. *Circulația* . 1998;97:1837-1847.
41. Asociația AH. *Statistici privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral - actualizare 2005* . Dallas, TX: Asociația Americană a Inimii; 2004.
42. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. *JAMA* . 1996;275:1557-1562.
43. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Factori de risc pentru insuficiența cardiacă: un studiu de caz-control bazat pe populație. *Am J Med* . 2009;122:1023-1028.
44. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Tensiunea arterială sistolică versus diastolică și riscul de boală coronariană. Studiul Framingham. *Am J Cardiol* . 1971;27:335-345.
45. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Asocierea dintre nivelul tensiunii arteriale și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral și mortalitate totală. *Arch Intern Med* . 2001;161:1183-1192.
46. Neaton JD, Wentworth DN. Colesterolul seric, tensiunea arterială, fumatul și decesul din cauza bolii coronariene: constatări generale și diferențe în funcție de vârstă pentru 316.099 de bărbați albi. *Arch Intern Med* . 1992;152:56-64.
47. Neaton JD, Kuller L, Stamler J, Wentworth DN. Impactul tensiunii arteriale sistolice și diastolice asupra mortalității cardiovasculare. În: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hipertensiunea arterială: fiziopatologie, diagnostic și management* . a 2-a ed. New York: Raven Press; 1995:127-144.
48. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Presiunea pulsului este utilă în predicția - riscului de boală coronariană? Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 1999;100:354-360.
49. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Controlul diferențial al tensiunii arteriale sistolice și diastolice: factori asociați cu lipsa controlului tensiunii arteriale în comunitate. *Hipertensiune arterială* . 2000;36:594-599.
50. Hyman DJ, Pavlik VN. Caracteristicile pacienților cu hipertensiune arterială necontrolată din Statele Unite. *N Engl J Med* . 2001;345:479-486.
51. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. Rolul tensiunii arteriale diastolice în tratarea hipertensiunii sistolice izolate. *Arch Intern Med* . 1999;159:2004-2009.
52. Yano Y, Stamler J, Garside DB, et al. Hipertensiunea sistolică izolată la adulții tineri și de vârstă mijlocie și riscul de 31 de ani de mortalitate cardiovasculară: proiectul de detectare al Asociației Inimii din Chicago în studiu industrial. *J Am Coll Cardiol* . 2015;65:327-335.
53. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Tensiunea arterială, riscuri sistolice și diastolice și cardiovascolare . Date despre populația SUA. *Arch Intern Med* . 1993;153:598-615.
54. Karmali KN, Ning H, Goff DC, Lloyd-Jones DM. Identificarea persoanelor cu risc de evenimente cardio-vasculare pe spectrul nivelurilor de tensiune arterială. *J Am Inima Asoc* . 2015: 4: e002126.
55. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impactul hipertensiunii arteriale normale asupra riscului de boli cardiovasculare. *N Engl J Med* . 2001;345:1291-1297.
56. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Evaluarea frecvenței progresiei la hipertensiune la participanții non-hipertensivi la Framingham Heart Study: un studiu de cohortă [comentare]. *Lancet* . 2001;358:1682-1686.
57. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Creșterea presiunii pulsului și riscul de insuficiență cardiacă la vârstnici. *JAMA* . 1999;281:634-639.
58. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică și presiunea pulsului ca predictori ai riscului de insuficiență cardiacă congestivă în studiul Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* . 2003;138:10-16.
59. Mosley WJ, Greenland P, Garside DB, Lloyd-Jones DM. Utilitatea predictivă a presiunii pulsului și a altor măsuri ale tensiunii arteriale pentru rezultatele cardiovasculare. *Hipertensiune arterială* . 2007;49:1256-1264.
60. Sistem USRD. *Raport anual de date USRDS 2003* . Bethesda, MD: Institutul Național de Diabet și Boli Digestive și de Rinichi, National Institutes of Health (NIH), DHHS; 2003.

61. Yano Y, Ning H, Allen N și colab. Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen lung de-a lungul vârstei adulte tinere și a funcției cognitive la mijlocul vârstei: Studiul de dezvoltare a riscului arterei coronariene la adulții tineri (CARDIA). *Hipertensiune arterială* . 2014;64:983-988.
62. Yano Y, Ning H, Muntner P, et al. Tensiunea arterială nocturnă la adulții tineri și funcția cognitivă la mijlocul vârstei: Studiul privind dezvoltarea riscului arterei coronare la adulții tineri (CARDIA). *Sunt J hipertens* . 2015;28:1240-1247.
63. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Abordare nouă pentru examinarea primelor evenimente cardiovasculare după debutul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:39-45.
64. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PW, Levy D. Clasificare încrucișată a stadiilor tensiunii arteriale JNC VI și a grupurilor de risc în studiul Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* . 1999;159:2206-2212.
65. Al treilea raport al Grupului de experți al Programului Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (panoul de tratament pentru adulți III) Raport final. *Circulația* . 2002;106:3143-3421.
66. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. Ghidul ACC/AHA 2013 privind evaluarea riscului cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. *Circulația* . 2014;129(25 suppl 2):S49-S73.
67. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Metodă bazată pe laborator versus metoda non-laboratoare pentru evaluarea riscului de boli cardiovasculare: cohorta studiului de urmărire NHANES I. *Lancet* . 2008;371:923–931.
68. Eddy DM, Adler J, Patterson B, Lucas D, Smith KA, Morris M. Orientări individualizate: potențialul de creștere a calității și reducerea costurilor. *Ann Int Med* . 2011;154:627-634.
69. Liu K, Colangelo LA, Daviglus ML, et al. Poate tratamentul antihipertensiv să restabilească riscul de boli cardiovasculare la niveluri ideale? Studiul privind dezvoltarea riscului arterei coronare la adulții tineri (CARDIA) și studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). *J Am Inima Asoc* . 2015:4: e002275.

2 Hipertensiunea arterială la populația latină/hispanică



Luis Miguel Ruilope, José R. Banegas și Gema Ruiz-Hurtado

Termenul hispanic sau latino se referă la o persoană de origine cubaneză, mexicană, portoricană, sud-americană sau centrală sau altă cultură sau origine spaniolă, indiferent de rasă, conform definiției Biroului de recensământ al Statelor Unite ale Americii, publicată în 2010. Termenul include o parte foarte relevantă a populației din regiunea Americii Latine și Caraibe (LAC) la care se adaugă aproximativ 50 de milioane (16%) din populația SUA. Brazilia, Guyana Franceză și câteva insule din Caraibe sunt, de asemenea, incluse în termenul de regiune LAC.

Regiunea LAC este extrem de diversă, dar există ca un continent cu o entitate istorică și legături culturale, lingvistice și religioase între diferite țări. [1] Teritoriul depășește 21 de milioane de mile pătrate, iar populația se apropie de 600 de milioane de locuitori. Există diferențe marcate în domeniul îngrijirii sănătății în interiorul țărilor legate de diferențele economice uimitoare care duc la schimbări importante în acoperirea riscurilor de sănătate și a rezultatelor între diferitele țări. De fapt, schimbările demografice, economice și sociale observate în ALC în ultimii ani sunt principalii factori care contribuie la explicarea epidemiei în creștere a bolilor cardiovasculare (BCV) în această regiune. [2] În același timp, toate aceste fapte explică de ce literatura referitoare la riscul cardiovascular (CV) și hipertensiunea arterială în special în regiunea LAC este atât rară, cât și confuză. În acest capitol vom trece în revistă cea mai recentă literatură care se ocupă de riscul CV și hipertensiunea arterială la populația latină/hispanică atât în regiunea LAC, cât și în SUA.

BOALA CARDIOVASCULARĂ LA POPULAȚIA LATINA/HISPANICĂ

Bolile cardiovasculare reprezintă aproximativ 30% din decesele în ALC (1,6 milioane) și reprezintă principala cauză de deces în toate țările, inclusiv în țările cu cele mai mici venituri (Haiti, Bolivia și Nicaragua) [3] iar aproximativ o jumătate de milion de decese au loc la persoane sub 70 de ani. O treime din decesele premature cauzate de BCV au loc în chintila cea mai săracă a populației, în timp ce doar 13% sunt în cea mai bogată. [4] Prevalența BCV în rândul populației latino/hispanice care trăiește în SUA este alarmantă și reprezintă, de asemenea, cea mai importantă cauză de deces în această populație, reprezentând 31% din total. [5] Acest lucru poate fi explicat printr-o prevalență mai mare a obezității, diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale și dislipidemiei în latină/hispanică decât la caucazieni. [5] După cum sa comentat anterior, regiunea ALC se caracterizează printr-o diversitate extremă, dar marea majoritate a țărilor se află în grupul țărilor cu venituri mici și medii unde riscul de BCV este cel mai mare. [6]

Tabelul 2.1 conține cele zece riscuri de „nivel 3” în termeni de ani de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) pentru ambele sexe pentru următoarele locații: global, SUA și regiunea LAC. [7] Ultima este împărțită în America Latină andină (Bolivia, Ecuador, Peru), Caraibe (Antigua și Barbuda, Barbados, Belize, Cuba, Dominica, Republica Dominicană, Grenada Guyana, Haiti, Jamaica, Sfânta Lucia, Saint Vincent și Grenadine, Surinam, Bahamas, Trinidad și Tobago), America Centrală Latină (Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Costa Rica).

Honduras, Mexic, Nicaragua, Panama, Venezuela), America Latină tropicală (Brazilia, Paraguay) și America Latină de Sud (Argentina, Chile, Uruguay). După cum se poate observa, nivelurile crescute ale tensiunii arteriale (TA), indicele de masă corporală și glucoza plasmatică a jeun, în acord cu datele globale, sunt cei mai frecventi trei factori de risc pentru BCV în populația latină/hispanică atât în SUA, cât și în LAC. Spre deosebire de datele globale, prezența ratei de filtrare glomerulară (RFG) scăzută apare ca un factor de risc în LAC și SUA ocupând poziții de la a cincea la a opta în regiunea LAC și a zecea în SUA. Este bine cunoscut faptul că hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul facilitează împreună cu BCV dezvoltarea bolii cronice de rinichi (CKD). [8]

Prevalența globală a deceselor atribuite BCV crește ca urmare a creșterii populației, a îmbătrânirii populației și a schimbărilor epidemiologice ale bolilor. [9] Tabelul 2.2 conține cele șase modele diferite de modificări demografice și epidemiologice ale mortalității cardiovasculare. După cum se poate observa, există diferențe semnificative între diferitele zone din regiunea ALC și în SUA. Cel mai prost prognostic pentru viitorul apropiat corespunde Caraibelor cu o creștere continuă a numărului de decese prin BCV. Creșteri relative din cauza creșterii populației și a îmbătrânirii sunt așteptate în America Latină Centrală, tropicală și andină. Scăderile mari ale ratelor de deces prin BCV au condus la o scădere mică a mortalității.

HIPERTENSIUNEA ATERIALĂ ÎN REGIUNEA LATINO-AMERICANĂ ŞI CARAIBE ŞI STATELE UNITE

Hipertensiunea arterială este unul dintre principalii factori de risc pentru boala cardiacă ischemică și principalul determinant al bolii cerebro-vasculare și afectează între 20% și 40% dintre adulții din regiunea LAC. [10-13] Creșterea mortalității prin BCV în majoritatea țărilor din regiunea ALC este facilitată de prezența frecventă și în creștere a hipertensiunii arteriale; de fapt, incidența în creștere a TA ridicată ar putea contribui la explicarea de ce în țările LAC, unde ratele deceselor cauzate de CVD au scăzut, tendința a fost considerabil mai mică decât cea observată în SUA [14] Cu toate acestea, datele publicate recent [15] reflectând faptul că BP ridicat la nivel global este cauza numărul unu de decese și povara bolii, arată că participarea regiunii LAC în ambii parametri este mai mică decât cea observată în regiunile cu venituri mari, Asia Centrală și Europa de Est, Asia de Est și Sud-Est și Oceania și Asia de Sud, fiind comparabilă cu contribuția Orientului Mijlociu și Africii de Nord și Africii Subsahariane (Fig. 21). Această contribuție relativ mai mică ar putea fi legată de faptul că populația totală din regiunea ALC reprezintă doar aproximativ 8% din populația globală.

În SUA, studii recente indică faptul că prevalența hipertensiunii arteriale care a crescut continuu până în 2000 a rămas neschimbată ulterior. [16-18] Acest lucru este prezentat în Tabelul 2.3 ilustrând evoluția de la începutul anilor 2000 pentru TA optimă, prehipertensiunea, hipertensiunea în stadiul 1 și 2 în SUA pentru albi non-hispanici, negri ne-hispanici și mexicani americani, ultimul grup reprezentând 66% din cei **15**



TABELUL 2.1 **Cele zece riscuri principale de nivel 3 în 2013 în termeni de ani de viață ajustați în funcție de dizabilități, în funcție de locație, pentru ambele sexe combinate în regiunea Americii Latine și Caraibe și în Statele Unite**

RISC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Global	Tensiunea arterială	Fumat	Indicele de masă corporală	Subnutriția copilăriei	Glicemia a jeun	Consumul de alcool	Poluarea aerului casnic	Apă nesigură	Sex nesigur	Fructe
Statele Unite	Indicele de masă corporală	Fumat	Tensiunea arterială	Glicemia a jeun	Consumul de alcool	Colesterol total	Activitatea fizică	Consumul de droguri	Fructe	Filtrarea glomerulară
America Latină de Sud	Fumat	Indicele de masă corporală	Tensiunea arterială	Consumul de alcool	Glicemia a jeun	Filtrarea glomerulară	Colesterol total	Fructe	Legume	Consumul de droguri
America Latină și Caraibe	Indicele de masă corporală	Tensiunea arterială	Glicemia a jeun	Consumul de alcool	Fumat	Filtrarea glomerulară	Colesterol total	Cerealele integrale	Activitatea fizică	Fructe
andină din America Latină	Consumul de alcool	Indicele de masă corporală	Tensiunea arterială	Glicemia a jeun	Filtrarea glomerulară	Fumat	Subnutriția în copilărie	Deficit de fier	Colesterol total	Sex nesigur
Caraibe	Tensiunea arterială	Indicele de masă corporală	Glicemia a jeun	Fumat	Sex nesigur	Subnutriția în copilărie	Consumul de alcool	Filtrarea glomerulară	Activitatea fizică	Cerealele integrale
America Latină Centrală	Indicele de masă corporală	Glicemia a jeun	Tensiunea arterială	Consumul de alcool	Filtrarea glomerulară	Fumat	Carne procesata	Colesterol total	Cerealele integrale	Băuturi îndulcite
America Latină tropicală	Tensiunea arterială	Indicele de masă corporală	Consumul de alcool	Glicemia a jeun	Fumat	Colesterol total	Sodiu	Filtrarea glomerulară	Fructe	Cerealele integrale

Modificat din Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Evaluarea comparativă globală, regională și națională a riscurilor a 79 de riscuri comportamentale, de mediu și ocupaționale și metabolice sau grupuri de riscuri în 188 de țări, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013. Lancet . *2015;386:2287-2323.*

TABELUL 2.2 Modele de schimbare demografică și epidemiologică a mortalității cardiovasculare în regiunea Americii Latine și Caraibe și în Statele Unite

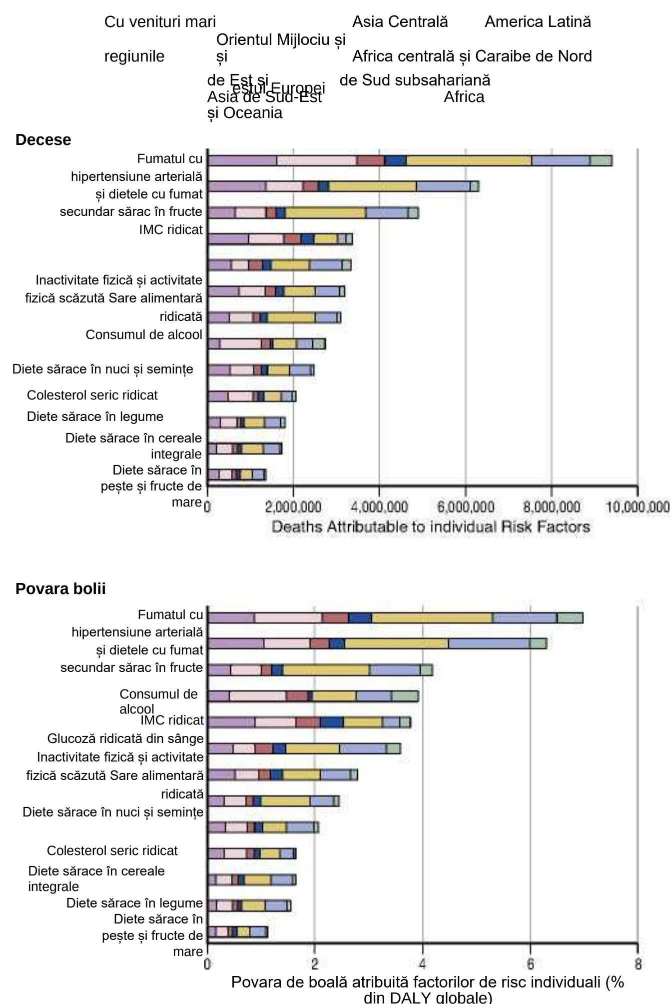
Categorie	SCHIMBAREA IN CARDIOVASCULAR DECES, 1990-2013	EFECTUL CREȘTERII POPULAȚIEI	EFECTUL POPULAȚIEI ÎMBĂTRÂNIRE	EFECTUL RATELOR DE DECES CARDIOVASCULAR SPECIFICE VÂRSTEI	REGIUNI AMERICA LATINA ȘI CARAIBE ȘI STATELE UNITE
1. **Creșterea și îmbătrânirea populației:** regiuni cu creșteri mari și continue ale numărului de decese cardiovasculare din cauza creșterii sau îmbătrânirii populației, dar cu puține modificări ale ratelor de deces specifice vârstei	Crește	Mare (≥ 20%)	Mare (>30%)	Mic (scădere <30%)	Caraibe
2. **Creșterea populației:** regiuni cu creșteri ale deceselor, în principal din cauza creșterii populației	Crește	Mare (>80%)	Mic (<10%)	Mic (scădere <30%)	—
3. **Îmbătrânirea populației:** regiuni în care decesele cardiovasculare au crescut și apoi au scăzut în ultimii 20 de ani, ducând la o creștere netă a deceselor din cauza îmbătrânirii populației și doar o mică scădere a ratelor de deces cardiovasculare specifice vârstei	Mărește apoi scade	Foarte mic (<20%)	Moderat (>20%)	Foarte mic (scădere <15%)	
4. **Efectul îmbunătățit de moderare a sănătății al îmbătrânirii populației:** regiuni în care creșterile mari ale numărului de decese cardiovasculare din cauza îmbătrânirii populației au fost moderate de o scădere a ratelor de deces specifice vârstei	Crește	Mic (<30%)	Foarte mare (>70%)	Mare (scădere >30%)	
5. **Efectul îmbunătățit de moderare a sănătății al creșterii și îmbătrânirii populației:** regiuni cu creșteri relative mari ale numărului de decese cardiovasculare, atât din cauza creșterii populației, cât și a îmbătrânirii, care au fost moderate de o scădere a ratelor de deces specifice vârstei	Crește	Mare (>30%)	Mare (>30%)	Mare (scădere >30%)	America Latină Centrală America Latină tropicală America Latină andină
6. **Îmbunătățirea sănătății care depășește efectul creșterii și îmbătrânirii populației:** regiuni în care scăderile mari ale ratelor de deces cardiovasculare specifice vârstei au condus doar la creșteri mici sau chiar la o scădere a numărului de decese cardiovasculare, în ciuda efectelor mari ale îmbătrânirii populației	Creștere sau scădere mică	Mic (<40%)	Mare (>30%)	Mare (scădere >30%)	Sudul latinului America America de Nord

Modificat din Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Factorii demografici și epidemiologici ai mortalității cardiovasculare globale. N Engl J Med . *2015;372:1333-1341.*

Populația latină/hispanică din SUA [19] După cum se poate observa, există, în general, o creștere după anul 2000 a prevalenței TA optime și a prehipertensiunii, în timp ce în stadiul 1 și stadiul 2 modificările hipertensiunii au avut loc în direcția opusă, deși au fost mai puțin clare. Important este că prevalența actuală a prehipertensiunii s-a ridicat la o treime din populația mexican-americană, iar prevalența hipertensiunii a afectat peste jumătate din populație.

Tabelul 2.4 conține gradul de conștientizare și control într-o serie de medii urbane din regiunile ALC. După cum se poate observa, un procent relevant de pacienți hipertensivi rămâne neconștienți de hipertensiunea lor arterială (și riscul însoțitor), iar un control adecvat este atins cel mult la doar o treime dintre pacienți. O comparație a prevalenței și controlului efectuată în Mexic și la imigranții mexicani și la mexicanii născuți în SUA a arătat că hipertensiunea arterială era mai frecventă în Mexic decât în rândul imigranților mexicani din SUA [20] Cele mai utilizate medicamente sunt diureticele, beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocantele receptorilor de angiotensină și blocantele canalelor de calciu singure sau în combinație, [1] iar procentul scăzut de control bun al TA indică, ca și în alte regiuni ale lumii, necesitatea unui început mai devreme al terapiei combinate. [21] În orice caz, răspunsul populației latino/hispanice la cele mai utilizate combinații (componente ×2 sau ×3 inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei/blocant al receptorului de angiotensină [IECA/ARA], blocantul canalelor de calciu [CCB] și diuretic) este total adecvat. [22] Tabelul 2.5 conține date despre prevalență, conștientizare, tratament și control într-o serie de țări din Europa, Asia, Africa, precum și Australia și Canada, pentru a compara cu situația din LAC și hispanica latino din SUA După cum se poate observa, există o mare variație între țări și continente . Situația în latină/hispanică în SUA se compară cu mai multe țări europene și este deasupra Asiei și Africii, dar încă departe de Canada. Datele din regiunea ALC arată date variabile, cu țări similare cu SUA și altele cu valori mai scăzute de control, dar încă peste Asia și Africa. În orice caz, mai este mult până la atingerea unui control global al hipertensiunii arteriale.

Pe de altă parte, un deficit semnificativ în tratamentul și controlul hipertensiunii în rândul populației latino/hispanice din SUA a fost, de asemenea, descris în special la cei fără asigurare de sănătate. [19,23] Cu toate acestea, situația recentă de conștientizare (80,2%), tratament (71,5%) și control (45,3%) în SUA pentru populația latină/hispanică este semnificativ mai bună decât în regiunile LAC, deși controlul adecvat al hipertensiunii este mai scăzut decât la albii non-hispanici și la negrii non-hispanici. [24] Utilizarea medicamentelor antihipertensive și în special a combinațiilor cu o singură pilulă și mai multe comprimate a crescut semnificativ în SUA, contribuind în mod important la îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale, inclusiv latini. [25]



SMOCHIN. 2.1 Decese și povara bolii atribuibile unor factori de risc comportamentali și dietetici selecționați în 2010 și mediatorilor metabolici și fiziologici ai efectelor lor periculoase. *IMC,* indicele de masă corporală. *(Retipărit cu permisiunea de la Ezzati M, Riboli E. Factori de risc comportamentali și dietetici pentru bolile netransmisibile.* N Engl J Med. *2013;369:954-964.)*

În cele din urmă, merită menționat faptul că unele organizații precum Organizația Panamericană a Sănătății (PAHO) prioritizează - prevenirea și controlul hipertensiunii în țările ALC printr-o serie de intervenții sistematice și parteneriate puternice. [1,3] Metodele de supraveghere îmbunătățite vor evalua impactul promovării sănătății și al intervențiilor clinice . Eforturile de promovare a activității fizice și a dietelor sănătoase (în special reducerea cantității de sare din dietă) vizează reducerea prevalenței hipertensiunii arteriale și îmbunătățirea controlului. Programul a dezvoltat deja un mecanism pentru a face medicamentele antihipertensive mai disponibile și mai accesibile în America, ca un succes cheie pe termen scurt. Asistența țărilor în - implementarea modelelor de îngrijire cronică care se concentrează pe controlul hipertensiunii prin abordări simplificate este, de asemenea, o atenție continuă, la fel ca și eforturile de a încorpora evaluarea riscurilor în gestionarea de rutină a hipertensiunii. Astfel, se speră că efortul PAHO va atinge și depăși ținta Națiunilor Unite de scădere cu 25% a hipertensiunii arteriale necontrolate și va oferi cele mai bune practici la nivel mondial.

REZUMAT ȘI CONCLUZII

Boala cardiovasculară constituie o epidemie în rândul populației latino/hispanice atât în regiunea LAC, cât și în populația SUA. Prognosticul pacienților este totuși diferit, cu o mai bună conștientizare, tratament și control al hipertensiunii în rândul latinilor/hispanicilor din SUA. Tabelul 2.6 rezumă punctele cheie care favorizează această epidemie în regiunea LAC și în SUA și enumeră corecțiile pentru a îmbunătăți prognosticul populației latino/hispanice atât în regiunea LAC, cât și în SUA [13,15,19,19,]

Informații complete pentru cei interesați de ghidurile actuale privind hipertensiunea arterială din America Latină sunt incluse în - numărul de referință 1.

MULȚUMIRI

Această lucrare a fost susținută de grantul PI14/01841 de la Instituto de Salud Carlos III și FONDOS FEDER.

TABELUL 2.3 Procentul ajustat în funcție de vârstă de hipertensivi cu tensiune arterială optimă, prehipertensiune, hipertensiune în stadiul 1 și niveluri de hipertensiune în stadiul 2 la albi non-hispanici, negri non-hispanici și mexicani americani

	2003-2004, % (SE) *n* = 1664	2005-2006, % (SE) *n* = 1518	2007-2008, % (SE) *n* = 2113	2009-2010, % (SE) *n* = 2116	2011-2012, % (SE) *n* = 1844
Tensiune arterială optimă					
Alb non-hispanic	13,4 (1,2)	15,3 (1,1)	18,4 (1,6)	22,8 (1,4)	20,3 (2,2) [a]
Negru non-hispanic	13,3 (1,9)	13,3 (1,1)	18,1 (1,5)	19,6 (1,7)	14,6 (1,9)
Mexican-americani	10,6 (1,6)	11,5 (4,1)	14,4 (1,6)	11,6 (1,1)	13,9 (2,2)
Nivel prehipertensiv					
Alb non-hispanic	27,3 (2,0)	29,1 (2,0)	32,5 (1,3)	33,3 (1,9)	33,6 (2,0) [a]
Negru non-hispanic	24,4 (2,6)	29,5 (1,7)	26,8 (1,5)	28,0 (2,1)	34,8 (1,6) [a]
Mexicani americani	23,7 (2,8)	27,3 (2,3)	26,8 (2,3)	24,1 (2,5)	31,4 (5,2)
Etapa 1 Hipertensiune arterială					
Alb non-hispanic	43,9 (2,7)	41,5 (1,7)	38,9 (1,8)	35,1 (2,3)	36,0 (3,1) [a]
Negru non-hispanic	37,1 (2,2)	39,9 (2,5)	36,9 (2,1)	38,4 (2,6)	33,3 (1,6)
mexicani americani	40,6 (2,6)	42,9 (4,6)	41,0 (3,3)	46,2 (3,7)	39,7 (5,6)
Hipertensiune arterială în stadiul 2					
Alb non-hispanic	15,4 (1,2)	14,1 (1,2)	10,2 (1,0)	8,9 (0,9)	10,1 (1,9) [a]
Negru non-hispanic	25,2 (2,8)	17,2 (1,4)	18,2 (1,5)	14,0 (2,3)	17,4 (1,8) [a]
Mexicani americani	25,1 (2,6)	22,0 (2,7)	17,8 (2,3)	18,1 (2,8)	15,0 (6,8) [b]

[și] tendința P <0,05.
[b] SE relativă este >30%.
SE, eroare standard.
Modificat din Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Tendințe ale tensiunii arteriale în rândul adulților cu hipertensiune arterială: Statele Unite, 2003 până în 2012. Hipertensiune arterială . *2015;65:54-61.*

TABLE 2.4 **Hypertension Awareness and Control Estimates of Diverse Urban Settings in Latin American and Caribbean Regions (2001-2010)**

COUNTRY	AGE (YEARS)	N	AWARENESS (%)	CONTROL (%)
Argentina	25-64	1482	64.1	18
Brazil	≥18	1717	74.4	34.3
Chile	25-64	1655	60.1	20.3
Colombia	25-64	1553	68.8	30.6
Ecuador	25-64	1638	67.6	28
Mexico	25-64	1720	75.7	41
Peru	25-64	1652	53.1	12
Venezuela	25-64	1848	72.0	20.7

From Burroughs Peña MS, Mendes Abdala CV, Silva LC, Ordúñez P. Usefulness for surveillance of hypertension prevalence studies in Latin America and the Caribbean: the past 10 years. Rev Panam Salud Publica*. 2012;32:15-21.*

TABLE 2.5 **Awareness, Treatment and Control of Hypertension in a Series of Countries From Europe, Asia, Africa, as well as Australia and Canada**

COUNTRY/YEAR	PREVALENCE (%)	AWARENESS (%)	TREATMENT (%)	CONTROL (%)	REFERENCE
Australia/2005-2010	25	60	35	51	32
Canada/2012-2013	23[a]	84	80	68	33
Spain/2008-2010	33	59	79	49	34
Portugal/2011-2012	42	77	75	43	35
Finland/1982-2007	40	65	55	40	36
Italy/2013-2014	55	67	35	58	37
Germany/2008-2011	32	82	72	51	38
England/2011	32	71	58	37	39
Japan/1986-2002	39	—	44	50	40
China/2003-2012	27	45	35	11	41
India/1950-2013 (urban data) India/1950-2013 (rural data)	30 30	42 25	38 25	20 11	42
Egipt/1995	26	38	24	8	43
Guineea/2009	30	24	35	16	44
Africa de Sud/2011	39	—	31	13	45

[a] Reprezintă numărul de pacienți tratați.

TABELUL 2.6 **Factori care favorizează epidemia de hipertensiune arterială și boli cardiovasculare în regiunea Americii Latine și Caraibe și în Statele Unite**

COMUNE AMERICANEI LATINO-CARAIBILE ȘI STATELOR UNITE	
Factor	Corecție
Lipsa accesului la asistență medicală (absența tratamentului)	Asigurarea asigurării medicale [a]
Status socioeconomic scăzut (asigurare)	Asigurarea asigurării medicale [a]
Gradul de aculturație (înțelegerea riscului)	Educație despre bolile cardiovasculare și tratamentul acestora
Comunicare slabă medic-pacient (conformitate)	Timp dedicat de medici și asistente
Sindrom metabolic, obezitate și diabet	Medicamente specifice
Băuturi îndulcite cu zahăr și sensibilitate la sare	Stilul de viață se schimbă
Dislipidemie	Accesul la statine
Absența unor studii de rezultat adecvate	Proiectarea de studii specifice pentru latină/hispanică

Obținut de la 13, 15, 19, 26-31 . [a] Plătit de stat sau de sistemul privat.

Referințe

1. Alcocer L, Meaney E, Hernandez-Hernandez H. Aplicabilitatea ghidurilor actuale de hipertensiune în America Latină. *Ther Adv Cardiovasc Dis* . 2015;9:118-126.
2. Fernando L, Pamela S, Alejandra L. Boala cardiovasculară în America Latină: epidemia în creștere. *Prog Cardiovasc Dis* . 2014;57:262-267.
3. Ordunez P, Martinez R, Niebylski ML, Campbell NR. Prevenirea și controlul hipertensiunii arteriale în America Latină și Caraibe. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2015;17:499-502.
4. Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, et al. Tendințele mortalității - cauzate de bolile coronariene și cerebrovasculare în America: 1970-2000. *Inima* . 2006;92:453-460.
5. Actualizarea statisticilor privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral-2010: un raport de la Asociația Americană a Inimii . (2010). Dallas, TX. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/ @wcm/@sop/documents/downloadable/ucm_319689 .
6. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Risc cardiovascular și evenimente în 17 țări cu venituri mici, medii și mari. *N Engl J Med* . 2014;371:818-827.
7. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M și colab. Evaluarea comparativă globală, regională și națională a riscurilor a 79 de riscuri comportamentale, de mediu și ocupaționale și metabolice sau grupuri de riscuri în 188 de țări, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013. *Lancet* . 2015;386:2287-2323.
8. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Protecția cardiovasculară se traduce prin protecție renală ? *Nat Rev Cardiol* . 2014;11:742-746.
9. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL și colab. Factorii demografici și epidemiologici ai mortalității cardiovasculare globale. *N Engl J Med* . 2015;372:1333-1341.
10. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC și colab. CARMELA: evaluarea riscului cardiovascular în șapte orașe din America Latină. *Am J Med* . 2008;121:58-65.
11. Burroughs Peña MS, Mendes Abdala CV, Silva LC, Ordúñez P. Utilitatea pentru supravegherea - studiilor de prevalență a hipertensiunii arteriale în America Latină și Caraibe: ultimii 10 ani. *Rev Panam Salud Publica* . 2012;32:15-21.

12. Rivera-Andrade A, Luna MA. Tendințele și eterogenitatea bolilor cardiovasculare și a factorilor de risc în țările din America Latină și Caraibe. *Prog Cardiovasc Dis* . 2014;57:276-285.
13. Avezuma Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Accident vascular cerebral în America Latină: povara bolii și oportunități de prevenire. *Glob Heart* . 2015;10:323-331.
14. Rasolt D. Creșterea hipertensiunii arteriale, boli cardiovasculare, în America Latină (2014). Madeira Beach, FL: Defeat Diabetes Foundation. http://www.defeatdiabetes.org/ris ing-hipertensiune-cardiovascular-disease-latin-america/#sthas.KyhrN4Qg.wPYHEO01. dpuf .
15. Ezzati M, Riboli E. Factori de risc comportamentali și dietetici pentru bolile netransmisibile. *N Engl J Med* . 2013;369:954-964.
16. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Tendințele SUA în prevalență, conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale, 1988-2008. *JAMA* . 2010;303:2043-2050.
17. Yoon SS, Ostchega Y, Louis T. Tendințele recente în prevalența hipertensiunii arteriale și tratamentul și controlul acesteia, 1999-2008. *Rezumat de date NCHS* . 2010:1-8.
18. Yoon SS, Burt V, Louis T, Carroll MD. Hipertensiune arterială în rândul adulților din Statele Unite, 2009-2010. *Rezumat de date NCHS* . 2012:1-8.
19. Ventura H, Piña IL, Lavie CJ. Hipertensiune arterială și terapie antihipertensivă la hispanici și mexicani americani care trăiesc în Statele Unite. *Postgrad Med* . 2011;123:46-57.
20. Barquera S, Durazo-Arvizu RA, Luke A, Cao G, Cooper RS. Hipertensiunea arterială în Mexic și în rândul mexicanilor americani: prevalență și modele de tratament. *J Hum Hipertens* . 2008;22:617-626.
21. Ruilope LM. Provocări actuale în managementul clinic al hipertensiunii arteriale. *Nat Rev Cardiol* . 2012;9:267-275.
22. Lewin AJ, Kereiakes DJ, Chrysant SG, Izzo JL, Oparil S, Lee J, et al. Tratament cu triplă combinație cu olmesartan medoxomil/amlodipină/hidroclorotiazidă la pacienții hispanici/latini cu hipertensiune arterială: studiul TRINITY. *Ethn Dis* . 2014;24:41-47.
23. Sorlie PD, Allison MA, Avilés-Santa ML, Cai J, Daviglus ML, Howard AG și colab. Prevalența hipertensiunii arteriale, conștientizarea, tratamentul și controlul în Studiul/Studiul de sănătate a comunității hispanice asupra latinilor. *Sunt J hipertens* . 2014;27:793-800.
24. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Tendințe în tensiunea arterială în rândul adulților cu hipertensiune arterială: Statele Unite, 2003 până în 2012. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:54-61.
25. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Tendințe în utilizarea medicamentelor antihipertensive și controlul tensiunii arteriale în rândul adulților din Statele Unite cu hipertensiune arterială: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției, 2001 până în 2010. *Circulație* . 2012;126:2105-2114.
26. Campbell PT, Krim SR, Lavie CJ, Ventura HO. Caracteristicile clinice, modelele de tratament și rezultatele pacienților hispanici hipertensivi. *Prog Cardiovasc Dis* . 2014;57:244-252.
27. Daviglus ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML, Allison M, Cai J, Criqui MH, et al. Prevalența factorilor majori de risc cardiovascular și a bolilor cardiovasculare în rândul persoanelor hispanice/latino din diferite medii din Statele Unite. *JAMA* . 2012;308:1775-1784.
28. Rodriguez CJ, Daviglus ML, Swett K, González HM, Gallo LC, Wassertheil-Smoller S, și colab. Modele de dislipidemie în rândul hispanicilor/latinilor de diferite origini în Statele Unite. *Am J Med* . 2014;127:1186-1194.e1.
29. Perez A. Aculturație, alfabetizare în materie de sănătate și percepții ale bolii asupra hipertensiunii în rândul adulților hispanici. *J Transcult Nurs* . 2015;26:386-394.
30. Richardson SI, Freedman BI, Ellison DH, Rodriguez CJ. Sensibilitatea la sare: o recenzie cu accent pe negrii non-hispanici și hispanici. *J Am Soc Hypertens* . 2013;7:170-179.
31. Heiss G, Snyder ML, Teng Y, Schneiderman N, Llabre MM, Cowie C și colab. Prevalența sindromului metabolic în rândul hispanicilor/latinilor de diferite medii: Studiul de sănătate a comunității hispanice/Studiul latinilor. *Îngrijirea diabetului* . 2014;37:2391-2399.
32. Carrington MJ, Jennings GL, Stewart S. Puncte de presiune în îngrijirea primară: tensiunea arterială și managementul hipertensiunii la 532 050 de pacienți din 2005 până în 2010. *J Hypertens* . 2013;31:1265-1271.
33. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR. ORTF al programului CHE. Epidemiologia hipertensiunii în Canada: o actualizare. *Can J Cardiol* . 2016;32:687-694.
34. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Atingerea obiectivelor cardiometabolice la pacienții hipertensivi conștienți din Spania: un studiu populațional la nivel național. *Hipertensiune arterială* . 2012;60:898-905.
35. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale și a aportului de sare în Portugalia: schimbări de peste un deceniu. Studiul PHYSA. *J Hipertens* . 2014;32:1211-1221.
36. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, et al. Prevalența, conștientizarea și tratamentul hipertensiunii arteriale în Finlanda în perioada 1982-2007. *J Hipertens* . 2009;27:1552-1559.
37. Tocci G, Muiesan ML, Parati G, Agabiti Rosei E, Ferri C, Virdis A, et al. Tendințe în prevalență, conștientizare, tratament și control al tensiunii arteriale înregistrate din 2004 până în 2014 în timpul Zilei Mondiale a Hipertensiunii în Italia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2016;18:551-556.
38. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Prevalența hipertensiunii, conștientizarea, tratamentul și controlul în Germania 1998 și 2008-11. *J Hum Hipertens* . 2015;29:247-253.
39. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Managementul hipertensiunii în Anglia: un studiu transversal în serie din 1994 până în 2011. *Lancet* . 2014;383:1912-1919.
40. Ikeda N, Gakidou E, Hasegawa T, Murray CJ. Înțelegerea scăderii tensiunii arteriale sistolice medii în Japonia: o analiză a datelor reunite din Sondajul național de nutriție, 1986-2002. *Bull Organul Mondial al Sănătății* . 2008;86:978-988.
41. Li D, Lv J, Liu F, Liu P, Yang X, Feng Y și colab. Povara și controlul hipertensiunii în China continentală: analiza datelor la nivel național 2003-2012. *Int J Cardiol* . 2015;184:637-644.
42. Anchala R, Kannuri NK, Pant H, Khan H, Franco OH, Di Angelantonio E și colab. Hipertensiunea în India: o revizuire sistematică și meta-analiză a prevalenței, conștientizării și controlului hipertensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2014;32:1170-1177.
43. Ibrahim MM, Rizk H, Appel LJ, el Aroussy W, Helmy S, Sharaf Y, et al. Prevalența hipertensiunii, conștientizarea, tratamentul și controlul în Egipt. Rezultatele proiectului național egiptean de hipertensiune (NHP). Echipa de investigații NHP. *Hipertensiune arterială* . 1995;26(6 Pt 1):886-890.
44. Camara A, Baldé NM, Diakité M, Sylla D, Baldé EH, Kengne AP, et al. Prevalență ridicată, nivel scăzut de conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale în Guineea: rezultate dintr-un sondaj STEPS bazat pe populație. *J Hum Hipertens* . 2016;30:237-244.
45. Seedat YK. Controlul hipertensiunii în Africa de Sud: timpul pentru acțiune. *S Afr Med J* . 2012;102:25-26.

3 Hipertensiune arterială la estul asiatic și la nativii din Hawaii



Ji-Guang Wang și Qi-Fang Huang

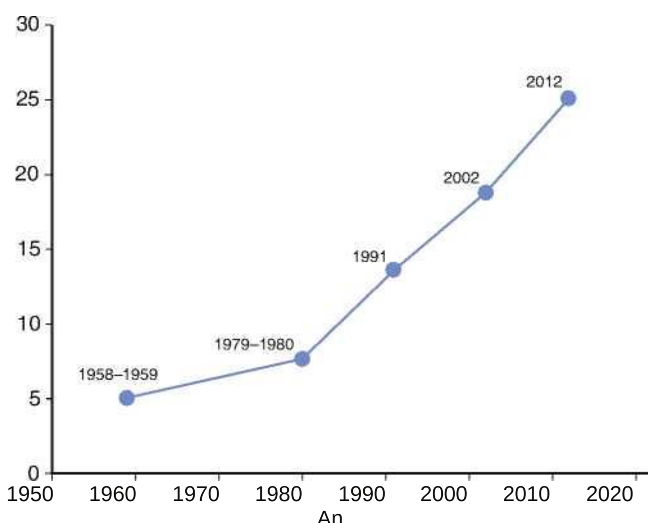
Odată cu schimbările în stilul de viață și creșterea longevității, prevalența hipertensiunii crește la nivel mondial. Cu toate acestea, mai multe clase de medicamente antihipertensive eficiente sunt disponibile cu ușurință pentru gestionarea hipertensiunii în majoritatea țărilor sau regiunilor. În ultimele câteva decenii, au fost efectuate mai multe studii epidemiologice naționale sau regionale privind hipertensiunea arterială și studii privind rezultatele privind gestionarea hipertensiunii arteriale la est-asiații și la hawaienii nativi. În acest capitol, trecem în revistă literatura de specialitate a epidemiologiei și studiile de rezultat privind hipertensiunea arterială în această regiune.

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII LA ASIAȚII DE EST ȘI LA HAWAII NATIVI

Prevalența hipertensiunii arteriale

După al Doilea Război Mondial, prevalența hipertensiunii a crescut substanțial în majoritatea țărilor și regiunilor din Asia de Est și Hawaii. Dacă ar fi cazul Chinei ca exemplu, prevalența hipertensiunii a crescut de la mai puțin de 10% înainte de 1980 [1,2] la aproximativ 25% în cel mai recent sondaj la nivel național din 2012 (Fig. 3.1). [3,4] Această creștere poate fi atribuită într-o oarecare măsură numărului crescut de persoane în vârstă de-a lungul anilor. Cu toate acestea, stilul de viață occidental, caracterizat printr-o dietă bogată în sare, grăsimi, zahăr și calorii și inactivitate fizică, ar putea fi un factor de risc major pentru creșterea prevalenței hipertensiunii la aceste populații.

Când au fost comparate cele mai recente date de la est-asiații și cei nativi din Hawaii, în diferite țări sau regiuni, prevalența hipertensiunii a variat de la aproximativ 25% la chinezii care trăiesc fie pe continent [4] sau în Taiwan [5] și coreenii [6] la



SMOCHIN. 3.1 Prevalența hipertensiunii arteriale în cinci anchete naționale din China din 1958 până în 2012. Datele din sondajul din 2012 au fost disponibile doar într-un rezumat guvernamental.

aproximativ 40% la mongoli [7] și nativii din Hawaii (Tabelul 3.1) . [8,9] Prevalența generală a hipertensiunii nu a fost raportată în cel mai recent studiu național japonez privind tensiunea arterială din 2010. Datele specifice vârstei au sugerat că prevalența hipertensiunii în limba japoneză a fost ridicată. [10] Prevalența hipertensiunii arteriale la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani a fost mai mare de 60% atât la bărbați, cât și la femei, [10.] mult mai mare decât prevalența de 49,1% la chinezii cu vârsta de 60 de ani sau mai mult în 2002. [4]

Conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale

Nu există multe date de înaltă calitate privind gestionarea hipertensiunii arteriale, cu excepția anchetelor naționale privind tensiunea arterială din China [4] și Coreea. [5] Conform datelor disponibile în prezent, coreenii [6] și japoneză [10] părea să aibă rate de conștientizare, tratament și control mai mari ale hipertensiunii decât alte populații din Asia de Est [4,5,7] și hawaienii nativi (Tabelul 3.1). [9] Rata de control al hipertensiunii arteriale a fost de aproximativ 35% la coreeni [6] și japoneză, [7] 24% la mongoli, [7] și mai puțin de 10% în chineză. [4]

ÎNCERCĂRI DE REZULTATE ÎN HIPERTENSIUNE LA ASIAȚII DE EST ȘI LA HAWAII NAȚII

Studii controlate cu placebo

De la sfârșitul anilor 1980, în China au fost efectuate mai multe studii cu rezultate controlate cu placebo pentru a investiga dacă terapia antihipertensivă ar preveni complicațiile cardiovasculare la pacienții hipertensivi (Tabelul 3.2) . [11-14]

Studiul hipertensiunii sistolice din China (Syst-China) a investigat dacă tratamentul antihipertensiv activ ar preveni accidentul vascular cerebral letal și nefatal la 2394 de pacienți vârstnici (≥ 60 de ani) cu hipertensiune sistolica izolată (tensiune arterială sistolica ≥ 160 mm Hg și tensiune arterială diastolică <95 mm Hg). Tratamentul antihipertensiv activ a fost inițiat cu nitrendipină, cu posibil adaos de captopril și hidroclorotiazidă, pentru a atinge obiectivul tensiunii arteriale sistolice de 150 mm Hg sau mai mică. La 2 ani de urmărire, tratamentul activ (n = 1253), comparativ cu placebo (n = 1141), a redus tensiunea arterială sistolica/diastolica cu 9,1/3,2 mm Hg. Pe parcursul unei urmăriri mediane de 3 ani, tratamentul activ a redus rata de incidență a accidentului vascular cerebral letal și nefatal cu 38%. Tratamentul activ a redus, de asemenea, semnificativ mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară, mortalitatea prin accident vascular cerebral și toate obiectivele cardiovascolare fatale și nefatale cu 39%, 39%, 58% și, respectiv, 37%. [11]

Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE) a fost un studiu single-orb la 1632 de pacienți vârstnici (60 până la 79 de ani) cu hipertensiune arterială (tensiune arterială sistolica 160 până la 219 mm Hg sau tensiune arterială diastolică 96 până la 124 mm Hg), alocați alternativ fie la nifedipină (sau ceplabodin). În timpul unei urmăriri medii de 30 de luni, tratamentul cu nife dipină a redus tensiunea arterială sistolică/diastolice cu 9,3/5,5 mm Hg, iar incidența cazurilor fatale și nefatale

TABELUL 3.1 **Caracteristicile studiilor epidemiologice asupra hipertensiunii arteriale la est-asiații și nativii din Hawaii**

ȚARA SAU REGIUNEA ȘI AN	FRANJA DE VÂRSTE, ANI	NUMĂR DE SUBIECTE	PREVALENTA, %	CONștientizare, %	TRATAMENT, %	CONȘTIENT ȘI TRATAT, %	CONTROL, %	TRATAT ȘI CONTROLAT, %
China								
1991 [3]	≥ 15	950.356	11.3	26.6	12.1	45,5	2.8	23.1
2002 [4]	≥ 18	141.892	18.8	30.2	24.7	81,8	6.1	25,0
2002 [4]	≥ 60	NR	49.1	37.6	36.2	96.3	7.6	24.1
Japonia [10]								
2010	30-39	NR	Barbati 20; Femeile 5.6	—	—	—	—	—
2010	40-49	NR	Bărbați 29,9; Femei 12.6	—	—	—	—	—
2010	50-59	NR	Bărbați 63,2; Femei 38.4	—	Bărbați 43,4; Femei 31.2	—	Bărbați 32,1; Femei 44.1	—
2010	60-69	NR	Bărbați 65,6; Femei 62,3	—	Bărbați 50,6; Femei 68,8	—	Bărbați 29,9; Femei 40,9	—
2010	70-79	NR	Bărbați 80,8; Femei 71,2	—	Bărbați 29,9; Femei 12.6	—	Bărbați 33,3; Femei 40,5	—
Coreea [6]								
2008	≥ 30	9146	24.9	60,6	52.2	86.2	36.7	70.3
Mongolia [7]								
2009	15-64	4502	36.5	65,8	35.9	54,6%	24.1	67.1
Nativii din Hawaii [9]								
1985	20-59	257	25	—	—	—	—	—
Taiwan [5]								
1993-1996	≥ 19	6.479	23.5	—	—	—	—	—

NR, neraportat.

TABELUL 3.2 Caracteristicile încercărilor

PROCES	MASCARE	NUMĂR DE PACIENȚI	TRATAMENT ANTIHIPERTENSIV (MG)	VÂRSTA, ANI Criterii de intrare	VÂRSTA, ANI Medie (SD)	SBP/DBP, MM HG Criterii de intrare	SBP/DBP, MM HG Media (SD) la momentul inițial	Diferența în timpul FU	FU TIME	REZULTATE FAVORABILE
Tratament activ versus placebo sau fără tratament										
FEBRA [13]	Dubla	9800	HCTZ (12,5)+felodipină (5-10) *vs.* HCTZ (12,5)+placebo	50-79	61,5 (7,2)	140-180/90-100 pe HCTZ (12,5 mg)	154,3/91,2 (17,5/9,6)	4.2/2.1	40 m	Felodipină
PATS [14]	Dubla	5665	Indapamidă (2,5) *față de* placebo	Nici unul	60 (8)	Nici unul	154/93 (23/13)	5/2	2 ani	Indapamidă
PIATRA [12]	Singur	1632	Nifedipină *versus* placebo	60-79			168,5/97,7 (—/—)	9,4/5,5	30 m	Nifedipină
Syst-China [11]	Dubla	2394	Nitrendipină (10-40)+captopril (12,5-50)+HCTZ (12,5-50) *vs.* placebo	≥ 60	66,5 (5,5)	160-219/<95	170,5/86,0 (11,1/6,8)	9.1/3.2	3,0 ani	Tratament activ
Studii controlate activ										
CAZ-J [17]	Deschide	4728	Amlodipină (2,5-10) *vs.* Candesartan (4-8)	Nici unul	63,8 (10,5)	140-179/90-109 (<70 ani) sau 160-179/90 109 (≥ 70 ani)	162,8/91,7 (14,2/11,2)	1,7/0,6	3,2 ani	Neutru
COPE [18]	Deschide	3293 (3501) [a]	Benidipină (4)+ARB *vs.* Benidipină (4)+ α -blocant *vs.* Benidipină (4)+diuretic	40-85	63,1 (10,7)	140-199/90-119 tratament on/off	153,9/88,8 (11,6/9,7)	0,8/0,6	3,61 ani	Neutru
JMIC-B [16]	Deschide	1650	Nifedipine Retard (20-40) *vs.* inhibitori ECA	<75	64,5 (8,5)	≥ 150/90-120 sau tratate	146/82 (19,5/11,5)	4/1	36 m	Neutru
NICS-EH [15]	Dubla	414	Nicardipină SR (40-80) *vs.* Triclormetiazid (2-4)	≥ 60	69,8 (6,5)	160-220/<115	172,3/93,8 (11,9/10,2)	-1/-1	3 ani	Neutru
Intensiv vs mai puțin intensiv										
JATOS [22]	Deschide	4418 (4508) [a]	<140 *vs.* 140-159 mm Hg	65-85	73,6 (5,3)	≥ 160/	171,6/89,1 (9,8/9,5)	9,7/3,3	2 ani	Neutru
VALISH [23]	Deschide	3260	<140 *vs.* 140-149 mm Hg	70-84	76,1 (4,1)	160-199/-	169,5/81,5	5,4/1,7	3.07	Neutru
Subgrupul de studii multinaționale										
HYVET [26]	Dubla	3845 (1526) [b]	Indapamidă (1,5)+perindopril (2-4) *vs.* placebo	≥ 80	83,6 (3,2)	160-199/<110	173,0/90,8 (8,5/8,5)	15.0/6.1	1,8 ani	Tratament activ
PROGRESUL [24]	Dubla	6105 (2352) [b]	Perindopril (4)+indapamidă (2,5) *față de* placebo	Nici unul	64 (10)	<180/<110	147/86 (19/11)	9/4	3,9 ani	Tratament activ

[a] Numărul de pacienți analizați a fost raportat împreună cu numărul de pacienți randomizați în paranteze.
[b] Între paranteze a fost numărul de pacienți recrutați în China pentru studiul HYVET și în China și Japonia pentru studiul PROGRESS. *FU,* Urmărire; *HCTZ,* hidroclorotiazidă; *SBP/DBP,* tensiunea arterială sistolica/diastolica; *SD,* abatere standard; *SR,* eliberare susținută. Acronimele încercărilor sunt explicate într-o secțiune separată a acestui articol.



accident vascular cerebral cu 58%. De asemenea, nifedipina a redus semnificativ incidența tuturor evenimentelor cardiovasculare fatale și nefatale cu 60%. [12]

Studiul Felodipine Event Reduction (FEVER) a comparat felodipina (5 mg pe zi) cu placebo la 9800 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani) cu o tensiune arterială sistolică/diastolice în intervalul de 140 până la 180/90 până la 100 mm Hg după șase săptămâni de tratament cu hidroclorotiazidă (12,5 mg pe zi). Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 3,3 ani, felodipina, comparativ cu placebo, a redus tensiunea arterială sistolica/diastolica cu 4,2/2,1 mm Hg, iar obiectivul principal (accident vascular cerebral fatal și nefatal) cu 27%. Felodipina a redus, de asemenea, semnificativ toate evenimentele cardiovasculare, toate evenimentele cardiace, mortalitatea de orice cauză , evenimentele coronariene, insuficiența cardiacă, decesul cardiovascular și cancerul cu 27%, 35%, 31%, 32%, 30%, 33% și, respectiv, 36%. [13]

Studiul de tratament antihipertensiv post-accident vascular cerebral (PATS) a fost un studiu dublu-orb de scădere a tensiunii arteriale cu inda pamidă (2,5 mg pe zi) la pacienți hipertensivi și nehipertensivi cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. Pe parcursul unei urmăriri mediane de 2 ani, indapamida a redus tensiunea arterială sistolică/diastolice cu 5/2 mm Hg, iar incidența accidentului vascular cerebral recurent cu 29%. De asemenea, indapamida a redus semnificativ incidența tuturor efectelor cardiovasculare fatale și nefatale cu 23%. [14]

Studii controlate activ

Din 1990, în Japonia, au fost efectuate mai multe studii cu rezultate controlate activ pentru a compara diferite clase sau combinații de medicamente antihipertensive ca terapie inițială pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare (Tabelul 3.2) . [15-18] Toate aceste studii au avut un design deschis, cu excepția studiului cooperativ de intervenție națională dublu manechin în hipertensivii în vârstă (NICS-EH), [15.] și a avut o dimensiune relativ mică a eșantionului în detectarea unei diferențe modeste sau moderate între clasele de medicamente antihipertensive.

NICS-EH a comparat două medicamente antihipertensive învechite (nicardipină cu eliberare susținută [n = 204] versus triclormtiazidă [n = 210]) la 414 pacienți vârstnici (≥ 60 ani) cu hipertensiune arterială (tensiune arterială sistolica 160 până la 2205 mm Hg diastolică). Pe parcursul a 5 ani de urmărire, nicardipina a fost puțin mai puțin eficientă decât triclormetiazida în scăderea tensiunii arteriale sistolice/diastolice (-1/-1 mm Hg). În timpul urmăririi, au avut loc un total de 39 de evenimente în cele două grupuri combinate și nu a fost observată nicio diferență semnificativă în niciun rezultat între cele două grupuri de tratament. [15]

Studiul Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) a comparat nifedipină retard cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (enalapril 5 până la 10 mg, imidapril 5 până la 10 mg sau lisinopril 10 până la 20 mg, o dată pe zi) la 1650 de pacienți cu hipertensiune cardiacă și coronariană - diagnosticați atât în funcție de ditensiune arterială, cât și de coronarologie. (stenoză ≥ 75%), antecedente de angină pectorală (>2 episoade pe săptămână) sau deprimare a segmentului ST de cel puțin 1 mm în timpul testului de efort pe banda de alergare. Pe parcursul unei perioade de urmărire medie de 36 de luni, scăderile tensiunii arteriale au fost mai mari în grupul tratat cu nifedipină decât în grupul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (-4/-1 mm Hg). Rata de incidență a obiectivului primar (evenimente cardiace: moarte cardiacă sau moarte subită, infarct miocardic, spitalizare pentru angină pectorală sau insuficiență cardiacă, aritmie gravă și intervenții coronariene) a fost similară în grupurile cu nifedipină (116 evenimente, 14,0%) și cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (106,9%; p = 106,9% ; 0,75). [16]

Studiul Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) a comparat regimurile antihipertensive pe bază de amlodipină cu candesartan la 4728 de pacienți hipertensivi cu risc ridicat. Pentru a atinge scopul tensiunii arteriale de 140/90 mm Hg sau mai jos, se pot adăuga diuretice, a -blocante, β -blocante şi/sau αβ -blocante. În timpul unei urmăriri medii de 3,2 ani, tensiunile arteriale sistolice/diastolice au fost cu 1,7/0,6 mai scăzute în grupul cu amlodipină decât grupul cu candesartan, în ciuda faptului că mai mulți pacienți din grupul cu candesartan au necesitat adăugarea altor medicamente antihipertensive (54,5% față de 42,7%; p < 00000000). Ratele de incidență ale obiectivelor primare (moarte subită și evenimente cerebrovasculare, cardiace, renale și vasculare) și secundare nu au fost diferite statistic între cele două grupuri de tratament. Riscul de accident vascular cerebral a fost ușor, dar nu semnificativ mai scăzut în grupul cu amlodipină decât în grupul cu candesartan (-23%; p = 0,28). [17]

Studiul Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) a fost conceput pentru a compara trei combinații de medicamente antihipertensive în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la 3501 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 40 și 85 de ani și cu hipertensiune arterială necontrolată (tensiune arterială sistolică/diastolică ≥ 140/90 mg canal H bendipin pe zi). Pacienții au fost repartizați aleatoriu să primească blocant al receptorilor de angiotensină (n = 1167), beta -blocant (n = 1166) sau diuretic tiazidic (n = 1168) în plus față de benidipină. Pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,61 ani, tensiunea arterială a fost redusă în mod similar în cele trei grupuri, cu o rată de control de 64,1%, 66,9% și 66,0% la sfârșitul tratamentului în grupurile cu blocant al receptorilor de benidipină-angiotensină, β -blocante de benidipină și, respectiv, benidipină-tiazidă. Obiectivul cardiovascular compozit a apărut la 41 (3,7%), 48 (4,4%) și, respectiv, 32 (2,9%) de pacienți, cu un hazard ratio de 1,26 (p = 0,35) în blocantul receptorilor de benidipină-angiotensină și 1,54 (p = 0,06) în grupul de bendipină -β -benidipină comparat cu benidipină-β [18]

Niciunul dintre aceste studii nu a avut suficientă putere pentru a detecta o diferență modestă sau moderată, dar relevantă din punct de vedere clinic, între diferitele clase de medicamente antihipertensive. Cu toate acestea, dacă rezultatele acestor studii ar fi combinate cu cele ale studiilor efectuate în alte populații, ar putea exista diferențe semnificative între diferitele clase de medicamente. De exemplu, dacă procesul CASE-J [17] a fost combinat cu evaluarea utilizării pe termen lung a valsartanului antihipertensiv (VALUE) [19] și Irbesartan Diabetic Nefropathy Trial (IDNT), [20] studiile care au comparat, de asemenea, amlodipina cu un blocant al receptorilor de angiotensină, amlodipina a oferit o protecție superioară împotriva accidentului vascular cerebral și a infarctului miocardic cu 16%, respectiv 17%. [21]

Control intensiv versus controlul mai puțin intens al tensiunii arteriale

Două studii japoneze au comparat controlul intens al tensiunii arteriale cu cel mai puțin intens la pacienții vârstnici hipertensivi. [22,23] Aceste două studii au avut din nou o dimensiune relativ mică a eșantionului și, prin urmare, o putere inadecvată în detectarea unei diferențe modeste sau moderate între diferitele niveluri de control al tensiunii arteriale.

Studiul japonez pentru evaluarea tensiunii arteriale sistolice optime la pacienții vârstnici hipertensivi (JATOS) a comparat efectul de doi ani al tratamentului intensiv (tensiunea arterială sistolica <140 mm Hg, n = 2212) față de tratamentul mai puțin intensiv (tensiunea arterială sistolica 140 până la 159 mm Hg, n = 245816 la vârstnici ani) pacienti cu hipertensiune arteriala esentiala (tensiune arteriala sistolica pretratament ≥ 160 mm Hg). Medicamentul de primă linie a fost un blocant al canalelor de calciu cu acțiune prelungită, efonidipina. La ultima vizită la clinică, tensiunile arteriale sistolice/diastolice au fost semnificativ mai scăzute în grupul cu tratament intensiv decât în grupul cu tratament mai puțin intensiv (135,9/74,8 față de 145,6/78,1 mm Hg), cu o diferență între grupuri de 9,7/3,3 mm Hg. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență semnificativă între cele două grupuri de tratament pentru incidența obiectivului principal (combinație de boală cardiovasculară și insuficiență renală, 86 de pacienți în fiecare

grup; *p* = 0,99) și pentru mortalitatea totală (54 în grupul cu tratament intensiv față de 42 în grupul cu tratament mai puțin intensiv, *p* = 0,22). Într-o analiză post-hoc, totuși, a existat o interacțiune între vârstă și tratament pentru punctul final primar (*p* = 0,03). Controlul intensiv al tensiunii arteriale a avut tendința de a conferi beneficii la vârstnicii mai tineri (65 până la 74 de ani), dar dăunează la vârstnicii mai în vârstă (≥ 75 de ani). [22]

Studiul Valsartan în hipertensiunea sistolică izolată la vârstnici (VALISH) a comparat controlul intensiv (tensiunea arterială sistolica ≤ 140 mm Hg, n = 1545) cu un control mai puțin intens al tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolica 140 până la 150 mm Hg, n = 1534) în prevenirea morbidității și a mortalității cardiovasculare la pacienții vârstnici732. 84 ani) cu hipertensiune arterială sistolică izolată (tensiune arterială sistolică 160 până la 199 mm Hg). La momentul inițial, vârsta medie era de 76,1 ani, iar tensiunea arterială sistolică/diastolice a fost de 169,5/81,5 mm Hg. La 3 ani de urmărire, tensiunile arteriale sistolice/diastolice au fost de 136,6/74,8 mm Hg și, respectiv, 142,0/76,5 mm Hg, cu o diferență între grupuri de 5,4/1,7 mm Hg. Pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,07 ani, rata globală a - punctului final primar compus a fost ușor mai mică la grupul intensiv (10,6/1000 de ani pacienți) decât la grupul de control al tensiunii arteriale mai puțin intensiv (12,0/1000 de ani pacienți, hazard ratio 0,89; 95% CI 0,6343; *8 p* = 0,6). Cu toate acestea, niciuna dintre diferențele dintre cele două grupuri nu a atins semnificație statistică pentru niciun rezultat. [23]

Subgrupuri de studii multinaționale

Din 1990, mai multe studii multinaționale privind tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale au implicat asiatici de Est, cum ar fi Studiul PROTECTION cu perindopril împotriva AVC recurent (PROGRESS) [24] și HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET). [25]

Studiul PROGRESS a fost conceput pentru a determina efectele unui regim de scădere a tensiunii arteriale la 6105 pacienți hipertensivi și nehipertensivi cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, recrutați din 172 de centre din Asia, Australasia și Europa. Pe parcursul a 4 ani de tratament , tratament activ (perindopril 4 mg pe zi cu posibilă adăugare de indapamidă, n = 3051), comparativ cu placebo (n = 3054), a redus tensiunea arterială cu 9/4 mm Hg și incidența accidentului vascular cerebral letal și nefatal cu 28%. De asemenea, tratamentul activ a redus semnificativ riscul de evenimente vasculare majore totale cu 26%. [24] De remarcat, studiul PROGRESS a inclus 2335 de asiatici, fie chinezi, fie japonezi. Tratamentul activ a redus tensiunea arterială sistolică/diastolice cu 10,3/4,6 mm Hg la asiatici și cu 8,1/3,6 mm Hg la participanții occidentali. De asemenea, reducerea riscului a avut tendința de a fi mai mare la asiatici pentru accident vascular cerebral (39% față de 22%, *p* pentru omogenitate = 0,10) și evenimente vasculare majore (38% față de 20%, *p* pentru omogenitate = 0,06). [26]

Studiul HYVET a investigat dacă tratamentul antihipertensiv ar reduce sau nu riscul de accident vascular cerebral la 3845 de pacienți foarte vârstnici (≥ 80 de ani) cu hipertensiune arterială (tensiune arterială sistemică ≥ 160 mm Hg și tensiune arterială diastolică <110), recrutați din Australasia, China, Europa, Tunisia și China. Tratamentul activ a fost început cu indapamidă (eliberare susținută, 1,5 mg) cu posibilă adăugare de perin dopril 2 sau 4 mg. La 2 ani de urmărire, tratamentul activ (n = 1933), comparativ cu placebo (n = 1912), a redus tensiunea arterială sistolică/diastolice cu 15,0/6,1 mm Hg. Pe parcursul unei urmăriri mediane de 1,8 ani, tratamentul activ a redus incidența accidentului vascular cerebral letal și non-letal cu 30%, mortalitatea prin accident vascular cerebral cu 39%, mortalitatea de orice cauză cu 21%, mortalitatea cardiovasculară cu 23% și insuficiența cardiacă cu 64%. [25] Studiul HYVET a inclus 1526 de pacienți din China. Deși rezultatele în limba chineză nu au fost publicate separat, rezultatele generale ar trebui să se aplice pentru poporul chinez de 80 de ani sau mai mult. [27]

REZUMAT

Există unele, dar insuficiente, date epidemiologice și rezultate ale studiilor de la pacienți din Asia de Est și origini native din Hawaii. Cu toate acestea, datele disponibile în prezent sugerează că prevalența hipertensiunii arteriale a fost ridicată, iar tratamentul antihipertensiv a fost foarte eficient în prevenirea complicațiilor cardio-vasculare, în special a accidentului vascular cerebral. Studiile care au comparat terapia antihipertensivă intensivă cu cea mai puțin intensivă nu s-au dovedit a fi superioare în scăderea tensiunii arteriale la un nivel sub 140 mm Hg la japonezii în vârstă. Aceste studii au avut o dimensiune relativ mică a eșantionului și o durată scurtă de urmărire și, prin urmare, au avut probabil o putere inadecvată de a detecta beneficii modeste sau moderate. Se pare că există încă o nevoie de studii epidemiologice de înaltă calitate și studii privind rezultatele la estul asiatic și la hawaienii nativi.

CONFLICTE DE INTERESE

Dr. Wang raportează că a primit taxe pentru prelegeri și consultanță de la MSD, Novartis, Pfizer, Sankyo, Sanofi și Servier. Dr. Huang nu declară conflict de interese.

ACRONIMELE ÎNCERCĂRILOR

CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial); **COPE** (The Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events); **FEVER** (Studiu de reducere a evenimentelor cu felodipină); **HYVET** (Hypertension in the Very Elderly Trial); **IDNT** (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial); **JATOS** (Procesul japonez pentru evaluarea tensiunii arteriale sistolice optime la pacienții vârstnici hipertensivi); **JMIC-B** (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B); **NICS-EH** (Studiu Național de Intervenție Cooperativă în Vârstnicii Hipertensivi); **PATS** (Studiu de tratament antihipertensiv post-accident vascular cerebral); **PROGRESS** (Studiu privind protecția cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent); **STONE** (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly); **Syst-China** (procesul Hipertensiunii Sistolice în China); **VALISH** (The Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension); și **VALUE** (evaluarea utilizării pe termen lung a antihipertensivului valsartan (VALUE).

Referințe

1. Wu YK, Lu CQ, Gao RC, Yu JS, Liu GC. Depistarea hipertensiunii la nivel național în China în perioada 1979-1980. *Chin Med J (Engl)* . 1982;95:101-108.
2. Wu YK, Wu ZS, Yao CH. Studii epidemiologice ale bolilor cardiovasculare în China. *Chin Med J (Engl)* . 1983;96:201-205.
3. Wu X, Duan X, Gu D, Hao J, Tao S, Fan D. Prevalența hipertensiunii și tendințele sale în populațiile chineze. *Int J Cardiol* . 1995;52:39-44.
4. Li LM, Rao KQ, Kong LZ, Yao CH, Xiang HD, Zhai FY, Ma GS, Yang XG și Grupul de lucru tehnic al anchetei naționale de nutriție și sănătate din China. O descriere a anchetei naționale de nutriție și sănătate din China în 2002. *Chin J Epidemiol* . 2005;26:478-484 (chineză).
5. Pan WH, Chang HY, Yeh WT, Hsiao SY, Hung YT. Prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în Taiwan: rezultatele anchetei de nutriție și sănătate din Taiwan (NAHSIT) 1993-1996. *J Hum Hipertens* . 2001;15:793-798.
6. Lee HS, Lee SS, Hwang IY, et al. Prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii la adulții cu diabet diagnosticat: al patrulea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției din Coreea (KNHANES IV). *J Hum Hipertens* . 2013;27:381-387.
7. Otgontuya D, Oum S, Palam E, Rani M, Buckley BS. Prevenirea primară individuală a bolilor cardiovasculare în Cambodgia și Mongolia: identificarea precoce și gestionarea hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat. *BMC Sănătate Publică* . 2012;12:254.
8. Kaholokula JK, Iwane MK, Nacapoy AH. Efectele rasismului și aculturației percepute asupra hipertensiunii arteriale la nativii din Hawaii. *Hawaii Med* J. 2010;69(Suppl 2):11-15.
9. Curb JD, Aluli NE, Huang BJ și colab. Hipertensiune arterială la vârstnicii japonezi americani și adulți nativi din Hawaii. *Rep. Sănătate Publică* . 1996;111(Suppl 2):53-55.
10. Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiologia hipertensiunii în Japonia: unde suntem acum? *Circ* J. 2013;77:2226-2231.
11. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, pentru grupul de colaborare pentru hipertensiunea sistolică din China (Syst-China). Comparație între tratamentul activ și placebo pentru pacienții chinezi mai în vârstă cu hipertensiune sistolica izolată. *J Hipertens* . 1998;16:1823-1829.
12. Gong L, Zhang W, Zhu Y și colab. Studiul de la Shanghai cu nifedipină la vârstnici (STONE). *J Hipertens* . 1996;14:1237-1245.
13. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. FEVER Study Group: The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: un studiu randomizat pe termen lung controlat cu placebo la pacienții chinezi hipertensivi. *J Hipertens* . 2005;23:2157-2172.
14. Grupul de colaborare PATS. Studiu de tratament antihipertensiv post-accident vascular cerebral: un rezultat preliminar. *Chin Med J* . 1995;108:710-717.
15. Studiu Național de Intervenție Cooperativă în Grupul de Studiu al Hipertensivilor Vârstnici. Comparație dublu-orb randomizată a unui antagonist de calciu și a unui diuretic la hipertensivii vârstnici. *Hipertensiune arterială* . 1999;34:1129-1133.

16. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Comparație între nifedipină retard și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții hipertensivi japonezi cu boală coronariană: Studiul multicentric Japonez pentru boli cardiovasculare-B (JMIC-B) . *Hipertens Res* . 2004;27:181-191.
17. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Efectele candesartanului în comparație cu amlodipină la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat: evaluarea supraviețuirii antihipertensive cu candesartan în studiul din Japonia. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:393-398.
18. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu terapii combinate pe bază de blocante ale canalelor de calciu la pacienții cu hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat. *J Hipertens* . 2011;29:1649-1659.
19. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Rezultate la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat, tratați cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE . *Lancet* . 2004;363:2022-2031.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR și colab. Efectul renoprotector al antagonistului receptorilor de angiotensină irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. *N Engl J Med* . 2001;345:851-860.
21. Wang JG, Li Y, Franklin S, Safar M. Prevenirea accidentului vascular cerebral și a infarctului miocardic prin blocanții receptorilor de amlodip ină și angiotensină: o privire de ansamblu cantitativă. *Hipertensiune arterială* . 2007;50:181-188.
22. Grupul de studiu JATOS. Rezultatele principale ale studiului japonez pentru evaluarea tensiunii arteriale sistolice optime la pacienții vârstnici hipertensivi (JATOS). *Hipertens Res* . 2008;31:2115-2127.
23. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Tensiunea arterială țintă pentru tratamentul hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici: valsartan în studiul hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:196-202.
24. Grupul de colaborare PROGRESS: Studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. *Lancet* . 2001;358:1033-1041.
25. Arima H, Anderson C, Omae T și colab. Scăderea tensiunii arteriale pe bază de perindopril reduce evenimentele vasculare majore la participanții asiatici și occidentali cu boală cerebrovasculară: studiul PROGRESS. *J Hipertens* . 2010;28:395-400.
26. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* . 2008;358:1887-1898.
27. Liu L, Wang JG, Ma SP și colab. Subiecții chinezi au intrat în studiul Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Chin Med J* . 2008;121:1509-1512.

4

Hypertension in South Asians

Philip Joseph, Rajeev Gupta, and Salim Yusuf



Tensiunea arterială crescută (TA) este o problemă de sănătate în creștere în Asia de Sud, unde este al doilea cel mai mare factor de risc pentru anii de viață pierduți în funcție de dizabilități, în principal din cauza relației sale puternice cu dezvoltarea bolilor cardiovasculare (BCV) . În India, s-a estimat că hipertensiunea arterială reprezintă 57% din toate decesele cauzate de accident vascular cerebral și 24% din - decesele cauzate de boala coronariană. Astfel, o proporție semnificativă a deceselor și dizabilităților din regiune poate fi redusă prin îmbunătățirea controlului TA. [1]

În Asia de Sud, în ultimele două decenii, a existat o creștere constantă atât a TA medie a populației ajustată în funcție de vârstă și sex, cât și a prevalenței hipertensiunii arteriale. [2] Lacune semnificative în managementul hipertensiunii sunt, de asemenea, prezente în Asia de Sud, mai puțin de jumătate dintre indivizii cu TA mare sunt conștienți de acest lucru și un control slab în peste 80% cu TA ridicată. Dacă nu sunt abordate, aceste tendințe vor crește substanțial morbiditatea și mortalitatea BCV legate de TA crescută. Acest capitol se va concentra pe epidemiologia hipertensiunii arteriale și gestionarea acesteia în populațiile din Asia de Sud. Mai întâi vom examina prevalența hipertensiunii și variația acesteia în Asia de Sud. În continuare, vom examina factorii de risc majori modificabili și genetici asociați cu incidența hipertensiunii arteriale la sud-asiații și, în final, vom rezuma lacunele actuale în managementul hipertensiunii care trebuie abordate în regiune.

PREVALENȚA HIPERTENSIUNII LA POPULAȚIILE ASIA DE SUD

Definiția hipertensiunii în populația din Asia de Sud

S-a recomandat ca unii factori de risc de BCV la sud-asiaticii (de exemplu, obezitatea) justifică praguri mai mici pentru a defini riscul în comparație cu alte grupuri etnice. Acest lucru se datorează dovezilor că BCV la sud-asiații apar la praguri mai mici de vârstă și factori de risc. Studiile sugerează, de asemenea, că anumiți parametri fiziologici ai TA (de exemplu, presiunea pulsului, TA după exercițiu) diferă și că TA poate avea o asociere mai puternică cu riscul de accident vascular cerebral la sud-asiații în comparație cu europenii albi. [3,4] Cu toate acestea, nu există dovezi definitive că, pentru o anumită TA, populațiile din Asia de Sud prezintă un risc mai mare de BCV, iar o tensiune arterială sistemică (TAS) mai mare de 140 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică (DBP) mai mare de 90 mm Hg rămâne pragul acceptat în prezent pentru a diagnostica hipertensiunea în populațiile din Asia de Sud.

Prevalența hipertensiunii arteriale în Asia de Sud

Estimările hipertensiunii variază substanțial între țările din Asia de Sud, ceea ce se datorează parțial diferențelor demografice dintre populațiile studiate. De exemplu, într-o revizuire sistematică a 33 de studii observaționale (din 220.539 de participanți, cu o vârstă medie de 43,7 ani) din șapte țări din Asia de Sud, prevalența hipertensiunii a fost de aproximativ 27%, variind de la 17,9% în Bangladesh la 33,8% în Nepal. [5] În schimb, în studiul Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE), care a studiat o cohortă de populație puțin mai în vârstă de 33.000 de participanți (vârsta medie 48,5 ani, interval de vârstă 35 - 70 de ani). ani) din India, Pakistan și Bangladesh, hipertensiunea arterială a fost diagnosticată la o treime dintre indivizi, cu cea mai mare prevalență în Bangladesh (39,3%), urmată de Pakistan (33,3%) și cea mai scăzută în India (30,7%). [6] În ciuda acestor diferențe observate între studii, prevalența hipertensiunii s-a dovedit în mod constant a fi mai mare la bărbați în comparație cu femeile și în zonele urbane comparativ cu zonele rurale. [5]

De fapt, tranziția de la mediul rural la cel urban este un factor cheie al societății care conduce la creșterea prevalenței hipertensiunii . În India, prevalența hipertensiunii arteriale a crescut dramatic în ultimele decenii, cu o povară mai mare raportată în zonele urbane. [1] Într-o revizuire sistematică a 142 de studii efectuate în India, sa estimat că 29,8% dintre adulți aveau hipertensiune arterială; iar în zonele urbane, unde au avut loc deja modificări extinse ale comportamentelor legate de sănătate, prevalența hipertensiunii arteriale a fost mai mare (33,8%) comparativ cu zonele rurale (27,6%) (Fig. 4.1). În plus, prevalența hipertensiunii a variat substanțial în zonele rurale (ceea ce nu a fost observat în zonele urbane), reflectând probabil diferitele stadii de dezvoltare economică, urbanizare și tranziții în comportamentele legate de sănătate care apar în mediile rurale din India. [7]

Prevalența hipertensiunii la sud-asiaticii care au migrat în America de Nord sau Europa

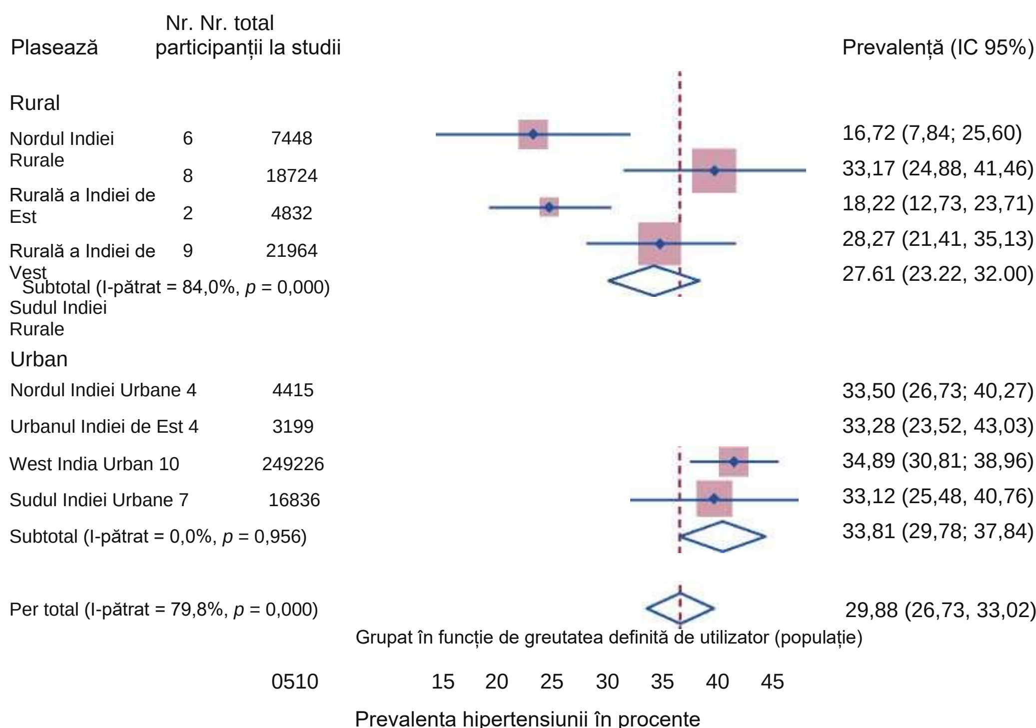
În comparație cu alte grupuri etnice care trăiesc în același mediu macro, sud-asiaticii au un profil de risc cardiovascular unic, caracterizat printr-un risc mai mare de diabet, un procent mai mare de grăsime corporală și o concentrație mai mică de lipoproteine cu densitate mare în comparație cu alte grupuri etnice. Unele studii sugerează că riscul de hipertensiune este, de asemenea, modest crescut la sud-asiaticii, comparativ cu caucazienii care trăiesc în aceeași țară. Într-o revizuire sistematică a 13 studii de prevalență a hipertensiunii arteriale (n ≈ 650.000 de persoane) în Canada, riscul de hipertensiune a fost puțin mai mare la sud-asiaticii comparativ cu caucazienii (odds ratio [OR] 1,11, 95% interval de încredere [CI] 1,02 la 1,20, p = 1,02 la 1,20, p). [8] Cu toate acestea, această asociere nu a fost observată în mod constant în rândul populațiilor din Asia de Sud care locuiesc în Europa. [9] De asemenea, în timp ce prevalența unor factori de risc cardiovascular (de exemplu, obezitatea) pare să crească în mod constant la aceste populații din Asia de Sud de-a lungul timpului, nu este clar stabilit dacă o astfel de tendință are loc și cu prevalența hipertensiunii arteriale. [10]

FACTORI DE RISC PENTRU HIPERTENSIUNEA LA POPULAȚIILE ASIA DE SUD

Factori genetici

Deși se estimează că 30% până la 70% din varianța fenotipică a BP este ereditară, la nivel de populație, doar o mică parte a acestei variații a fost explicată prin polimorfisme genetice comune prin studiile de asociere la nivelul genomului (GWAS).

GWAS a identificat aproximativ 70 de polimorfisme de nucleotidă unică (SNP) asociate cu BP. Deși majoritatea dintre acestea au fost identificate în populațiile albe europene,



SMOCHIN. 4.1 Variații ale prevalenței hipertensiunii arteriale în India în funcție de zona urbană-rurală și locațiile geografice. În această revizuire sistematică a studiilor epidemiologice ale hipertensiunii arteriale în India, au fost observate variații semnificative în prevalența hipertensiunii arteriale în diferite regiuni geografice din zonele rurale, în timp ce zonele urbane au avut o prevalență similară a hipertensiunii arteriale. În general, prevalența hipertensiunii arteriale a fost mai mare în zonele urbane comparativ cu zonele rurale. *wgt* , Greutate. *(Din Anchala R et al. Hypertension in India: O revizuire sistematică și meta- analiza a prevalenței, conștientizării și controlului hipertensiunii.* J Hypertens. *2014;32:1170-1177).*

aproximativ o cincime pare să fie împărțită în Asia de Sud. Metaanaliza a 28 de studii GWAS pe 69.395 de participanți de ascendență europeană a identificat 28 de loci independenți asociate semnificativ fie cu SBP, fie cu DBP, dintre care șase au fost, de asemenea, asociate semnificativ cu TA la 23.977 de participanți de origine sud-asiatică. [11] De asemenea, o metaanaliză transetnică recentă a 320.251 de participanți de origine europeană, sud-asiatică și est-asiatică a identificat polimorfisme din 12 loci independenți asociate cu trăsăturile BP, cu efecte consistente în toate cele trei grupuri etnice. [12] Aceste studii sugerează că sud-asiaticii au o predispoziție genetică similară la hipertensiune în comparație cu alte grupuri etnice. Cu toate acestea, GWAS nu a reușit până acum să identifice polimorfisme unice pentru sud-asiaticii care afectează BP; deși acest lucru se poate datora unor factori metodologici, cum ar fi dimensiunile relativ mici ale eșantionului (și puterea limitată) a GWAS actuale efectuate în Asia de Sud, puterea limitată a GWAS de a identifica efectele semnificative asociate cu polimorfisme rare și diferențele în dezechilibrul legăturilor dintre grupurile etnice. Unele asociații genetice pot fi influențate în continuare de interacțiunile genă-mediu, care ar putea avea ca rezultat efecte genetice diferite între grupurile etnice atunci când modelele de comportamente legate de sănătate diferă și ele.

Factori de risc modificabili pentru hipertensiune arterială

Factorii de risc pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale sunt examinați în detaliu în Secțiunea III a acestei cărți. Dintre acestea, câteva sunt de o importanță deosebită în populațiile din Asia de Sud, din cauza prevalenței lor ridicate sau a sarcinii crescânde în regiune.

Excesul de greutate și obezitatea: Se estimează că riscul de hipertensiune crește cu 20% pentru fiecare creștere în greutate de 5%, iar în populațiile din Asia de Sud obezitatea (definită în mod obișnuit ca indice de masă corporală ≥ 25 kg/m2 pentru acest grup) este un factor de risc comun atât pentru dezvoltarea hipertensiunii, cât și pentru - controlul slab al hipertensiunii. [7,13,14] În ultimele două decenii, prevalența

a obezității a crescut în regiune; iar în India, aproximativ 9% dintre bărbați și 13% dintre femei îndeplinesc acum criteriile clinice pentru obezitate, cu o prevalență mai mare în India de Sud, în zonele urbane și în rândul femeilor. [13]

Diabetul este asociat cu o creștere de trei ori până la patru ori a riscului de hipertensiune la populațiile din Asia de Sud ; iar prevalența sa în Asia de Sud este acum printre cele mai ridicate din lume. [7] În India, între 5% și 15% dintre indivizi au diabet zaharat în funcție de locația geografică, cu o prevalență similară raportată în rândul bărbaților și femeilor și o prevalență mai mare în zonele urbane. [15-17]

Fumatul și consumul de alcool sunt asociate fiecare cu o creștere de 1,5 ori până la două ori a riscului de hipertensiune arterială la populațiile din Asia de Sud. [7] Ambele sunt substanțial mai frecvente la bărbați, comparativ cu femei. Datele sondajelor naționale din India arată că 29% dintre bărbați fumează în prezent, în comparație cu doar 2% dintre femei. [18] În mod similar, consumul regulat de alcool a fost raportat la 8% dintre bărbați, comparativ cu doar 1% dintre femei. [19]

Tranziția nutrițională din India, ca o consecință a urbanizării și dezvoltării economice, a dus la *un consum mai mic de fructe, legume și fibre; consum mai mare de grăsimi saturate/produse din carne;* și *un consum mai mare de sodiu.* [20] Deși există dovezi limitate care examinează modul în care dieta influențează BP la sud-asiații, datele disponibile în această populație sugerează că consumul scăzut de fructe și legume, consumul mai mare de grăsimi și consumul discreționar mai mare de sodiu sunt asociate cu hipertensiunea arterială. Consumul mediu de sodiu în populația din Asia de Sud este estimat în prezent între 3,5 și 4 g/zi, un interval în care nu există un impact clar asupra riscului de BCV. [21] Cu toate acestea, la persoanele care consumă cantități mai mari de sodiu (de exemplu, >5 g/zi), ar trebui să apară consiliere privind reducerea sodiului alimentar.

La persoanele fără hipertensiune arterială, **activitatea fizică regulată** reduce modest TA. [22] Cu toate acestea, datele epidemiologice sugerează că 54% dintre adulții din India sunt inactivi fizic, cu

niveluri mai scăzute de activitate fizică care apar în zonele urbane și în rândul bărbaților. În plus, 85% dintre indivizi nu se angajează în activități fizice recreative. [23] Deși acest lucru poate fi parțial contrabalansat de activitatea fizică obligatorie (de exemplu, activități profesionale), este încă necesar un accent mai mare în domeniul sănătății publice pe politicile care promovează activitatea fizică.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII ÎN ASIAZII DE SUD

Modificarea stilului de viață și a comportamentului

Adoptarea unor comportamente sănătoase este o componentă importantă atât pentru prevenirea hipertensiunii arteriale, cât și pentru reducerea TA la pacienții cu hipertensiune arterială stabilită. Un accent deosebit trebuie pus pe pierderea în greutate la persoanele supraponderale sau obeze , reducerea consumului de sodiu la cei cu un aport ridicat de sodiu (de exemplu, >5 g/zi), creșterea aportului de fructe și legume și reducerea aportului de grăsimi saturate. Evitarea sau renunțarea la fumat și limitarea consumului de alcool ar trebui promovate la toți indivizii, cu un accent deosebit pe bărbați, unde prevalența ambelor este substanțial mai mare în comparație cu femeile. Creșterea activității fizice poate reduce TA atât direct, cât și indirect prin pierderea în greutate. La pacienții cu hipertensiune arterială, s-a demonstrat că aceste modificări ale stilului de viață au efecte mici până la moderate asupra reducerii TA (cuprinzând între 2 și 3 mm Hg pentru TAS), dar promovarea unui stil de viață sănătos reduce, de asemenea, riscul de BCV independent de scăderea TA și ar trebui încurajată la toți indivizii cu și fără hipertensiune arterială. [24]

Inițierea terapiei antihipertensive și a țintelor de tratament

Majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială vor necesita atât modificarea stilului de viață, cât și terapie farmacologică pentru a controla TA. Nu există dovezi consistente care să sugereze că obiectivele BP ar trebui să difere în populațiile din Asia de Sud în comparație cu alte grupuri etnice. Studiile clinice au observat în mod constant că la pacienții cu hipertensiune arterială în stadiul 2 (definită ca TAS de 160 până la 179 mm Hg sau TAD > 100 până la 109 mm Hg de către Societatea Internațională de Hipertensiune), scăderea farmacologică a TA este asociată cu o reducere a evenimentelor cardiovasculare adverse. Reduceri proporțional mai mari ale evenimentelor adverse BCV apar, de asemenea, cu reduceri mai mari ale TA, fără diferențe generale clare în rezultate bazate pe agentul farmacologic utilizat. [25] În studiul SPRINT, care a înrolat subiecți mai vârstnici cu BCV sau cu risc crescut de BCV și TAS între 130 mm Hg și 180 mm Hg (cu TA medie de înrolare de aproximativ 140/78 mm Hg), tratamentul intensiv pentru BP (la o TAS țintă <120 mm Hg) a redus evenimentele cardio-vasculare în comparație cu un tratament standard cu TAS vasculare mai mici decât cu un tratament HBP standard. TAS medie a fost de 122 mm Hg în grupul cu tratament intensiv, comparativ cu 134 mm Hg în grupul cu tratament standard și, deși tratamentul intensiv a fost asociat cu rezultate cardiovasculare mai bune, acest lucru a necesitat în medie trei medicamente diferite la acești indivizi și au existat mai multe efecte secundare (inclusiv leziune renală acută și sincopă). [26] Beneficiile mari observate în SPRINT sunt oarecum temperate de rezultatele altor studii, cum ar fi studiul ACCORD la diabetici, unde reduceri similare ale TA cu tratament intensiv în comparație cu tratamentul standard (119 mm Hg față de 134 mm Hg) au dus la o reducere cu 41% a riscului de accident vascular cerebral, dar nu și a evenimentelor adverse CV generale. [27] Mai mult, studiul recent HOPE-3 a constatat că, la persoanele cu risc mediu de BCV, scăderea farmacologică a tensiunii arteriale a redus doar evenimentele majore de BCV la cei cu o TA sistolică inițială > 143 mm Hg, fără beneficii în intervalele mai scăzute ale TA. [28]

Pe baza datelor actuale, terapia antihipertensivă ar trebui recomandată cu tărie pentru cei cu hipertensiune în stadiul 1 sau 2 (de exemplu, o TA > 140/90 mm Hg). La pacienții altfel

risc cardiovascular scăzut, o TA mai mică de 140/90 mm Hg este o țintă

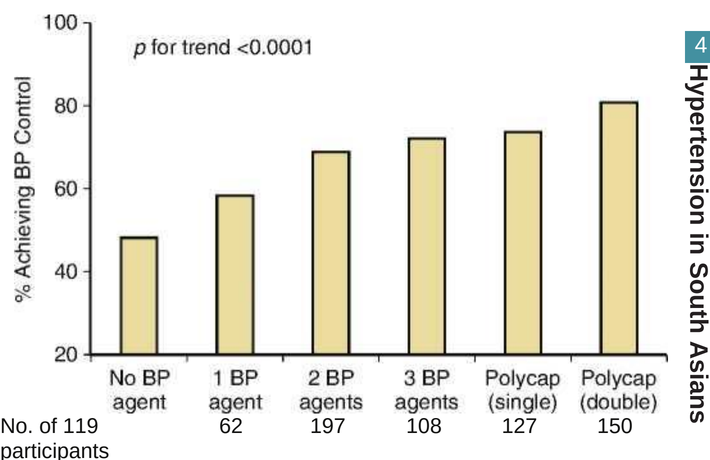


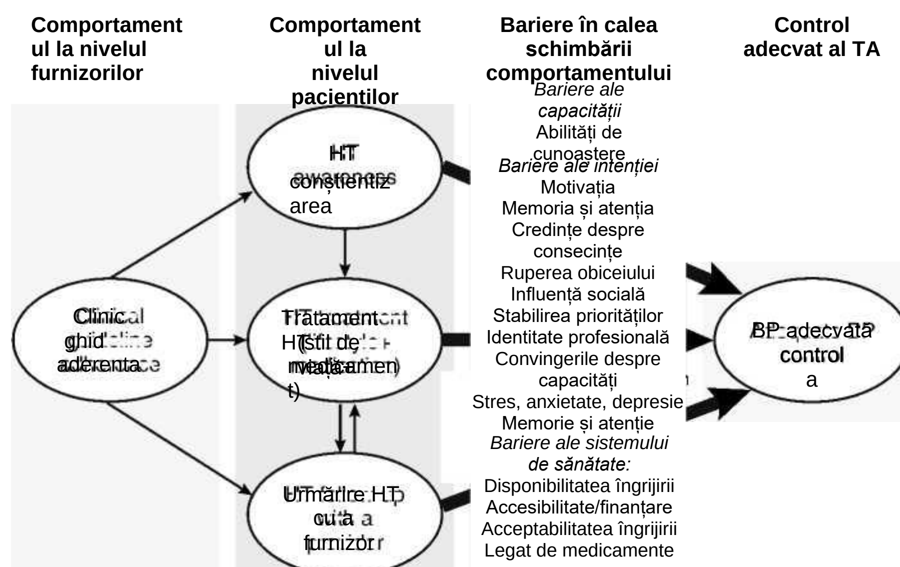
FIG. 4.2 Proportion of participants with baseline hypertension achieving adequate blood pressure control (defined as a systolic blood pressure <140 mm Hg) in TIPS-1 and TIPS-2. *BP*, Blood pressure. *(From Mente A, et al. The Role of the Polypill in Hypertension.* Special Issues in Hypertension, *2012, with permission of Springer.)*

acceptabilă cu terapia farmacologică. La pacienții cu diabet zaharat, pot fi luate în considerare obiective de tratament mai scăzute (de exemplu, <130/80 mm Hg) din cauza beneficiului său potențial pentru reducerea riscului de accident vascular cerebral; iar la pacienții cu BCV stabilite sau cu risc crescut de dezvoltare a BCV, poate fi luat în considerare tratamentul intensiv al TA până la o țintă de PAS de 120 mm Hg dacă terapiile sunt bine tolerate.

Alegerea farmacoterapiei

În unele grupuri etnice s-a demonstrat că anumiți agenți antihipertensivi sunt mai puțin eficienți (de exemplu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei la africani), totuși nu există studii care să raporteze efecte farmacologice diferite la sud-asiaticii. Prin urmare, orice medicamente antihipertensive de primă linie pot fi luate în considerare pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. O reducere mai mare a TA este realizabilă folosind doze mici de combinații de doi sau trei agenți antihipertensivi în comparație cu dozele standard ale unui singur agent și ar trebui să fie abordarea preferată la majoritatea indivizilor atunci când inițiază terapia farmacologică. [29]

Două studii efectuate asupra participanților indieni au evaluat combinația TA și reducerea colesterolului utilizând terapia combinată cu doze fixe cu o polipilulă (de exemplu, Polycap) care conține hidroclorotiazidă (12,5 mg), atenolol (25 mg), Ramipril (5 mg), simvastatină (20 mg) și aspirină (75 mg). Într-un studiu de control randomizat de 12 săptămâni, comparație multiplă, care a comparat Polycap o dată pe zi cu componentele sale farmacologice individuale, sa raportat că Polycap a redus TAS cu 7,4 mm Hg și TAD cu 5,6 mm Hg. Aceasta a fost semnificativ mai mare decât efectele oricărui medicament pentru scăderea TA și similar cu efectul tuturor celor trei medicamente pentru scăderea TA administrate separat. De fapt, la participanții cu hipertensiune inițială, numărul de pastile antihipertensive luate a fost asociat în mod semnificativ cu obținerea unui control mai bun al TA (Fig. 4.2) . Efectele secundare și ratele de întrerupere au fost similare cu grupurile care au primit doar unul dintre medicamentele componente. [30] Un al doilea studiu clinic a comparat doza mică cu doza mare de Polycap la 518 participanți din Asia de Sud și a constatat că bărbații cu doze mari au redus în continuare TA cu 25%, cu rate similare de întrerupere. [31] Utilizarea unei polipilule are mai multe beneficii potențiale pentru gestionarea hipertensiunii arteriale în țările cu venituri mici și medii. În primul rând, reduceri mai mari ale TA sunt realizabile folosind un tratament antihipertensiv combinat, ceea ce va avea ca rezultat o proporție mai mare de pacienți cu hipertensiune arterială să obțină un control adecvat al TA. În al doilea rând, reducerile atât ale TA, cât și ale colesterolului seric pot fi realizate cu o singură pastilă, permițând



SMOCHIN. 4.3 Influența barierelor pacientului și furnizorului/sistemului de sănătate asupra controlului hipertensiunii arteriale. *TA,* tensiunea arterială; *HT,* hipertensiune arterială. *(De la Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S et al. Barierele pacientului și furnizorilor de asistență medicală pentru conștientizarea, tratamentul și urmărirea hipertensiunii arteriale: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor calitative și cantitative.* PloS One. *2014;9:e84238)*

pentru o mai bună optimizare a factorilor de risc vascular cu un regim simplificat care poate fi aplicat într-o gamă largă de setări socio-economice. În cele din urmă, folosind componente ieftine, o polipilulă poate fi comercializată la un cost foarte scăzut, ceea ce prezintă un - beneficiu deosebit în țările (inclusiv cele din Asia de Sud) în care accesibilitatea la prețuri rămâne o barieră semnificativă în calea - utilizării medicamentelor.

Depășirea barierelor din calea managementului hipertensiunii în Asia de Sud

Studiul PURE a raportat că gestionarea hipertensiunii arteriale este slabă în Asia de Sud, doar 40% dintre indivizii cu hipertensiune arterială cunosc diagnosticul, 32% dintre cei cu hipertensiune arterială tratați și 13% controlați. [6] Rezultate consistente au fost observate într-o revizuire sistematică recentă a 142 de studii observaționale din India, cu un management și mai slab al hipertensiunii în zonele rurale din India; unde 42% dintre pacienții cu hipertensiune arterială cunoșteau diagnosticul în mediul urban, comparativ cu doar 25% în mediul rural; 35% au primit tratament în mediul urban, comparativ cu 20% în mediul rural; iar 20% au realizat controlul BP în zonele urbane, comparativ cu 11% în zonele rurale. [7]

Factorii care au ca rezultat un tratament defectuos al hipertensiunii sunt complecși și includ bariere în calea îngrijirii la nivelul pacientului, pe lângă barierele „în amonte" la nivelul furnizorului de servicii de sănătate și al sistemelor de sănătate (Fig. 4.3) . [32] Pentru a depăși aceste bariere, sunt necesare politici și intervenții inovatoare și cu mai multe fațete pentru a aborda aceste lacune de îngrijire. Politicile cheie de sănătate publică ar trebui să includă reducerea fumatului și a consumului de alcool, promovarea activității fizice, reducerea aportului de grăsimi saturate și transnesaturate și îndrumări naționale privind nivelurile adecvate de consum de sodiu pentru populație.

Este necesară o mai mare promovare a educației hipertensiunii la nivelul pacientului. Mulți pacienți cu hipertensiune arterială sunt asimptomatici și pot fi reticenți în a face schimbări în stilul de viață sau în a începe tratamente farmacologice dacă se simt bine. Este necesară creșterea gradului de conștientizare a hipertensiunii arteriale și a consecințelor acesteia, promovarea resurselor disponibile pentru - screening-ul și tratamentul hipertensiunii arteriale și oferirea de consiliere cu privire la importanța modificărilor stilului de viață care reduc TA. De asemenea, este necesar să se sublinieze beneficiile aderării la medicamente

la pacienti; să ofere cunoștințe adecvate despre efectele secundare ale medicamentelor, astfel încât pacienții să poată recunoaște problemele și să caute modificările necesare în regimul lor antihipertensiv; și oferă regimuri de dozare simplificate, cum ar fi terapia combinată cu o singură pilulă. [32]

La nivelul furnizorului și al sistemului de sănătate, evaluările oportuniste ale TA la fiecare întâlnire cu medic pot crește semnificativ detectarea hipertensiunii arteriale, la fel ca și *împărțirea sarcinilor* de screening pentru hipertensiune arterială pentru a include lucrătorii sanitari non-medici (NPHW) (de exemplu, farmaciști, asistente și lucrători comunitari calificați). În India rurală, screening-ul comunitar folosind un NPHW s-a dovedit că îmbunătățește detectarea BCV. În Studiul de Prevenire Cardiovasculară din Andhra Pradesh în mediul rural (RAFCAPS), screening-ul comunitar folosind NPHW a dus la o creștere cu 12% a detectării BCV comparativ cu îngrijirea obișnuită. [33] Este posibil ca programele comunitare similare inițiate de NPHW să poată îmbunătăți detectarea hipertensiunii, iar astfel de programe sunt în prezent evaluate. Sa demonstrat, de asemenea, că permiterea farmaciștilor sau asistentelor să trateze BP poate îmbunătăți și mai mult controlul și ar trebui luată în considerare restructurarea sistemelor de îngrijire a sănătății din regiune pentru a permite unui număr mai larg de personal sanitar să prescrie medicamente antihipertensive simple de administrat și bine tolerate (ceea ce apare în prezent în mai multe țări cu venituri mari și medii). [34]

Atât accesibilitatea, cât și disponibilitatea medicamentelor pentru BCV au un impact semnificativ asupra utilizării acestora, iar accesibilitatea medicamentelor de bază este scăzută în țările cu venituri medii și mici. [35] În India, deși majoritatea medicamentelor pentru boli cardiovasculare sunt disponibile ca generice, nu sunt accesibile. [35] În această situație , utilizarea mai mare a terapiilor cu doză fixă cu costuri reduse poate fi deosebit de utilă pentru îmbunătățirea controlului hipertensiunii arteriale și optimizarea riscului vascular general. Pe lângă costurile cu medicamentele, trebuie abordate și metode sistematice de reducere a costurilor suplimentare ale furnizorilor de asistență medicală pentru pacienți (de exemplu, asigurări de sănătate accesibile). Barierele suplimentare care ar putea trebui depășite includ dificultățile cu transportul la unitățile de sănătate, facilități absente sau inaccesibile, lipsa de medici, incapacitatea de a obține cu ușurință rezerve de medicamente și natura consumatoare de timp a vizitelor la clinică. [32] Un rezumat al strategiilor cheie pentru a îmbunătăți detectarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale este prezentat în Tabelul 4.1 . [36]

TABELUL 4.1 Strategii pentru îmbunătățirea managementului hipertensiunii în Asia de Sud

Public education and health promotion	• Creșterea cunoștințelor publice că hipertensiunea arterială este un factor de risc major pentru accident vascular cerebral, boli de inimă și deces • Creșterea cunoștințelor pentru necesitatea - screening-ului hipertensiunii • Promovarea politicilor de sănătate publică la nivel de populație care reduc TA (renuntarea la fumat, limitarea consumului de alcool, modificările dietei și creșterea activității fizice)
Hypertension screening	• Acces mai mare la depistarea hipertensiunii arteriale, în special în zonele rurale. • Screening oportunist de la medic • „Deplasarea sarcinilor" a screening-ului hipertensiunii la NPHW atât în clinici, cât și în comunitate (de exemplu, farmacii, programe de informare) • Simplificarea inițierii farmacoterapiei prin tratarea persoanelor cu TA >160/>100 mm Hg pe măsuri repetate la o singură vizită cu cel puțin o combinație de două medicamente antihipertensive.
Patient education and empowerment	• Accentuarea abordărilor simple ale modificărilor stilului de viață, concentrându-se pe: pierderea moderată în greutate, renunțarea la fumat, reducerea consumului de alcool, creșterea consumului de fructe și legume și reducerea aportului de sodiu dacă este ridicat • Importanța aderării la tratamente farmacologice antihipertensive • Auto-monitorizarea tensiunii arteriale • Mementouri de e-sănătate/sănătate mobilă pentru a monitoriza TA și a adera la tratament
Pharmacologic treatment	**Inițiative la nivel de sistem sau furnizor:** • Partajarea sarcinilor de management farmacologic • Educația profesioniștilor din domeniul sănătății/actualizarea ghidurilor pentru hipertensiune • Utilizarea sistemelor de asistență clinică, a mecanismelor de audit-feedback și a stimulentelor pentru atingerea controlului hipertensiunii • Asigurați-vă că terapiile farmacologice prioritare sunt disponibile la nivel de comunitate **Alegerea terapiilor farmacologice:** • medicamente farmacologice antihipertensive, la prețuri reduse, la prețuri reduse • Utilizarea timpurie a terapiei antihipertensive combinate și a schemelor de tratament simplificate (de exemplu, terapia FDC) • Adăugați scăderea lipidelor cu o statină pentru a reduce și mai mult riscul de evenimente BCV în combinație cu medicamente antihipertensive.

Adaptare după Gupta & Yusuf. Către o mai bună gestionare a hipertensiunii în India. Indian J Med Res . *2014;139:657-660.*
BP, tensiunea arterială; BCV, boli cardiovasculare; FDC, combinație cu doză fixă; NPHW, lucrători din domeniul sănătății non-medici.

CONCLUZII

Tensiunea arterială crescută contribuie în mod substanțial la povara tot mai mare a BCV în Asia de Sud, iar controlul acesteia depinde de mai mulți factori. În primul rând, comportamentele legate de sănătate (de exemplu, dieta, activitatea fizică , consumul de alcool) și alți factori de risc modificabili pentru hipertensiune arterială (de exemplu, obezitatea, diabetul) au crescut dramatic ca o consecință a urbanizării și dezvoltării economice , iar strategiile de sănătate publică sunt necesare pentru a le aborda. În al doilea rând, există lacune majore în detectarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în această regiune; și sunt necesare politici cuprinzătoare care vizează barierele la nivel de sistem, la nivel de furnizor și la nivel de pacient, care limitează gestionarea hipertensiunii arteriale . Acestea includ strategii de îmbunătățire a accesului la resursele de îngrijire a sănătății și la furnizorii de sănătate pentru a gestiona mai bine TA (de exemplu, TA fiind verificată în mod regulat la vizitele de rutină la furnizorii de asistență medicală , împărțirea sarcinilor) și utilizarea mai mare a tratamentelor farmacologice combinate simplificate și ieftine pentru controlul TA. Este de așteptat ca, prin astfel de strategii inovatoare, povara hipertensiunii arteriale și a complicațiilor cardiovasculare asociate din regiune să poată fi redusă foarte mult.

Referințe

1. Gupta R. Tendințe în epidemiologia hipertensiunii în India. *J Hum Hipertens* . 2004;18:73-78.
2. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al. Tendințele naționale, regionale și globale ale tensiunii arteriale sistolice începând cu 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 786 de ani de țară și 5,4 milioane de participanți. *Lancet* . 2011;377:568-577.
3. Chaturvedi N, Bathula R, Shore AC, et al. Asiaticii de Sud au tensiune arterială crescută după exercițiu și consum de oxigen miocardic în comparație cu europenii, în ciuda presiunii de repaus echivalente. *J Am Inima Asoc* . 2012;1:e000281.
4. Eastwood SV, Tillin T, Chaturvedi N, et al. Diferențele etnice în asocierile dintre tensiunea arterială și accidentul vascular cerebral la bărbații din Asia de Sud și europeni. *Hipertensiune arterială* . 2015;66:481-488.
5. Neupane D, McLachlan CS, Sharma R, et al. Prevalența hipertensiunii în țările membre ale Asociației din Asia de Sud pentru cooperare regională (saarc): revizuire sistematică și meta-analiză. *Medicament* . 2014;93:e74.
6. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale în comunitățile rurale și urbane din țările cu venituri mari, medii și mici . *JAMA* . 2013;310:959-968.
7. Anchala R, Kannuri NK, Pant H, et al. Hipertensiunea în India: o revizuire sistematică și meta-analiză a prevalenței, conștientizării și controlului hipertensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2014;32:1170-1177.
8. Rana A, de Souza RJ, Kandasamy S, et al. Riscul cardiovascular în rândul asiaticilor de sud care trăiesc în Canada: o revizuire sistematică și meta-analiză. *CMAJ deschis* . 2014;2:E183-E191.
9. Agyemang C, Bhopal RS. Este tensiunea arterială a adulților din Asia de Sud din Marea Britanie mai mare sau mai mică decât cea a adulților albi europeni? O revizuire a datelor transversale. *J Hum Hipertens* . 2002;16:739-751.
10. Chiu M, Maclagan LC, Tu JV, et al. Tendințele temporale ale factorilor de risc ale bolilor cardiovasculare în rândul grupurilor de albi, sud-asiatici, chinezi și negri din Ontario, Canada, 2001 până în 2012: un studiu bazat pe populație. *BMJ deschis* . 2015;5:e007232.
11. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM și colab. Variantele genetice în căile noi influențează tensiunea arterială și riscul de boli cardiovasculare. *Natura* . 2011;478:103-109.
12. Kato N, Loh M, Takeuchi F și colab. Studiul de asociere la nivelul genomului trans-ancestrală identifică 12 loci genetici care influențează tensiunea arterială și implică un rol pentru metilarea ADN-ului. *Nat Genet* . 2015;47:1282-1293.
13. Jayawardena R, Byrne NM, Soares MJ și colab. Prevalența, tendințele și factorii socio-economici asociați ai obezității în Asia de Sud. *Fapte despre obezitate* . 2013;6:405-414.
14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Evaluarea frecvenței progresiei la hipertensiune arterială la participanții non-hipertensivi la studiul Framingham Heart: un studiu de cohortă. *Lancet* . 2001;358:1682-1686.
15. Ramachandran A, Snehalatha C, Kapur A, et al. Prevalența ridicată a diabetului zaharat și a toleranței afectate la glucoză în India: Sondajul național asupra diabetului urban. *Diabetologia* . 2001;44:1094-1101.
16. Mohan V, Deepa M, Deepa R, et al. Tendințe seculare în prevalența diabetului zaharat și a toleranței afectate la glucoză în mediul urban de sud al Indiei - studiul epidemiologiei urbane rurale din Chennai (cura-17). *Diabetologia* . 2006;49:1175-1178.
17. Anjana RM, Pradeepa R, Deepa M, et al. Prevalența diabetului și a prediabetului (deficiență de glucoză a jeun și/sau toleranță afectată la glucoză) în India urbană și rurală: rezultatele fazei I ale studiului consiliului indian de cercetare medicală-India diabet (ICMR-INDIAB). *Diabetologia* . 2011;54:3022-3027.
18. Rani M, Bonu S, Jha P, et al. Consumul de tutun în India: prevalența și predictorii fumatului și mestecatului într-un studiu național transversal în gospodării. *Controlul Tob* . 2003;12:e4.
19. Neufeld KJ, Peters DH, Rani M, et al. Consumul regulat de alcool și tutun în India și asocierea acestuia cu vârsta, sexul și sărăcia. *Dependență de alcool* . 2005;77:283-291.
20. Misra A, Singhal N, Sivakumar B, et al. Tranziția nutrițională în India: tendințe seculare în aportul alimentar și relația lor cu bolile netransmisibile legate de dietă. *J Diabet* . 2011;3:278-292.
21. Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Aporturile globale, regionale și naționale de sodiu în 1990 și 2010: o analiză sistematică a excreției urinare de sodiu în 24 de ore și studii alimentare la nivel mondial. *BMJ deschis* . 2013;3:e003733.
22. Cox KL, Burke V, Morton AR, et al. Efectele pe termen lung ale exercițiilor fizice asupra tensiunii arteriale și lipidelor la femeile sănătoase cu vârsta cuprinsă între 40-65 de ani: testele de aderență la efort la femeile sedentare (transpirație). *J Hipertens* . 2001;19:1733-1743.
23. Anjana RM, Pradeepa R, Das AK, et al. Activitatea fizică și modelele de inactivitate în India — rezultate din studiul icmr-indiab (faza 1) [ICMR-INDIAB-5]. *Int J Behav Nutr Phys Act* . 2014;11:26.
24. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ și colab. Intervenții în stilul de viață pentru a reduce tensiunea arterială crescută: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. *J Hipertens* . 2006;24:215-233.
25. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Lancet* . 2003;362:1527-1535.
26. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK și colab. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *New Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
27. Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab. Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. *New Engl J Med* . 2010;362:1575-1585.
28. Lonn E, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Scăderea tensiunii arteriale la persoanele cu risc intermediar fără boli cardiovasculare. *New Engl J Med* . 2016;374:2009-2020.
29. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Terapia combinată versus monoterapie în reducerea tensiunii arteriale: meta-analiză pe 11.000 de participanți din 42 de studii. *Am J Med* . 2009;122:290-300.
30. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Efectele unei polipilule (polycap) asupra factorilor de risc la persoanele de vârstă mijlocie fără boli cardiovasculare (sfaturi): un studiu de fază ii, dublu-orb, randomizat. *Lancet* . 2009;373:1341-1351.
31. Yusuf S, Pais P, Sigamani A, et al. Comparația între reducerea factorului de risc și tolerabilitatea unei polipilule cu doză completă (cu potasiu) față de polipilulă în doză mică (polycap) la persoanele cu risc crescut de boli cardiovasculare: al doilea studiu indian polycap (sfaturi-2) cercetători . *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* . 2012;5:463-471.
32. Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, și colab. Barierele pacientului și furnizorilor de asistență medicală în calea conștientizării hipertensiunii, a tratamentului și a urmăririi: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor calitative și cantitative. *PloS unul* . 2014;9:e84238.
33. Joshi R, Chow CK, Raju PK și colab. Studiul de prevenire cardiovasculară din Andhra Pradesh rural (rapcaps): un studiu randomizat în grup. *J Am Coll Cardiol* . 2012;59:1188-1196.
34. Carter BL, Rogers M, Daly J, et al. Potența intervențiilor de îngrijire bazate pe echipă pentru hipertensiune arterială: o meta-analiză. *Arch Intern Med* . 2009;169:1748-1755.
35. Khatib R, McKee M, Shannon H, și colab. Disponibilitatea și accesibilitatea medicamentelor pentru boli cardiovasculare și efectul lor asupra utilizării în țările cu venituri mari, medii și cu venituri mici: o analiză a datelor studiului pur. *Lancet* . 2015.
36. Gupta R, Yusuf S. Către o mai bună gestionare a hipertensiunii în India. *Indian J Med Res* . 2014;139:657-660.

SECȚIUNEA II

Fiziopatologia

5 Patogenia hipertensiunii arteriale

Michael E. Hall și John E. Hall

Hipertensiunea primară (esențială) reprezintă marea majoritate (>90%) a hipertensiunii umane și implică interacțiuni complexe ale mai multor sisteme de organe și controlori neurohormonali ai tensiunii arteriale (TA), precum și sistemele locale de control al țesuturilor. Deși hipertensiunea primară este o tulburare eterogenă, excesul de greutate și obezitatea reprezintă până la 65% până la 75% din riscul de creștere a TA la acești pacienți. [1,2] Genetica și alți factori, cum ar fi aportul crescut de sodiu, stilul de viață sedentar și consumul excesiv de alcool pot contribui, de asemenea, la hipertensiunea primară. Activarea sistemelor neurohormonale, cum ar fi sistemul nervos simpatic (SNS) și sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) joacă, de asemenea, un rol important în patogenia hipertensiunii arteriale . Mulți dintre acești factori care contribuie la hipertensiunea primară provoacă în cele din urmă disfuncție renală care inițiază sau susține creșterea TA. [3]

În acest capitol discutăm sistemele de control al TA pe termen scurt și lung și modul în care mai multe sisteme de organe interacționează pentru a menține fluxul sanguin tisular, echilibrul de sare și apă și homeostazia generală. De asemenea, trecem în revistă pe scurt diverși factori care influențează activitățile SNS și RAAS, funcția endotelială și stresul oxidativ care influențează în cele din urmă TA prin efectele asupra debitului cardiac (CO), rezistența vasculară și excreția renală de sare și apă.

CONTROLUL TENSIUNII ARTERIALE, DEBULUI SANGUIN ȘI EFICIULUI CARDIAC

Reglarea eficientă a circulației implică interacțiuni complexe ale sistemelor de control neurohormonal și local care reglează tensiunea arterială și fluxul sanguin tisular. Conform formulei binecunoscute, TA este produsul dintre CO și rezistența vasculară periferică totală (TPR): TA arterială medie = CO × TPR. Această ecuație îndreaptă atenția asupra factorilor care afectează funcția cardiacă și vasculară și este adecvată pentru a descrie pe termen scurt

Mulțumiri: Cercetarea autorilor a fost susținută de subvenții de la Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge (PO1 HL51971), Institutul Național de Științe Medicale Generale (P20 GM104357), Institutul Național de Diabet și Boli Digestive și de Rinichi (1K08DK099415-01A1) și Asociația Americană a Inimii. Mulțumim lui Stephanie Lucas pentru asistența de specialitate în pregătirea acestui capitol.

Controlul TA. Totuși, reglarea cronică a TA este mai complexă și implică sisteme suplimentare care reglează volumul circulator în raport cu capacitatea vasculară (numite uneori „volumul sanguin efectiv”); aceste sisteme pot ajusta BP pentru a satisface alte nevoi homeostatice critice, cum ar fi cerința de a menține echilibrul între aportul și producția de sare și apă.

CO reprezintă fluxul total de sânge al circulației și este adesea descris ca produsul dintre volumul și ritmul cardiac. Volumul vascular, la rândul său, este determinat de capacitatea de pompare cardiacă și de factorii circulatori periferici care influențează întoarcerea venoasă către inimă. Inima pompează în mod normal cantitatea de sânge returnată la ea (adică întoarcerea venoasă) care este suma tuturor fluxurilor de sânge care se întorc din țesuturi . Returul venos și CO sunt, prin urmare, egale, cu excepția diferențelor de moment, și sunt determinate de factori multipli care influențează fluxul sanguin tisular, în special cerințele metabolice ale țesuturilor. De exemplu, creșterea normală a țesuturilor este asociată cu creșteri ale CO, în timp ce pierderea masei tisulare (de exemplu, pierderea masei musculare care poate apărea odată cu îmbătrânirea sau cu amputarea unui membru) duce la scăderi ale CO2.

Chiar și fără modificări ale masei tisulare, rata metabolică influențează foarte mult fluxul sanguin tisular și, prin urmare, CO. Când rata metabolică crește în timpul efortului sau hipertiroidismului, de exemplu, fluxul sanguin tisular și CO cresc, de asemenea, pentru a satisface nevoile metabolice mai mari ale țesuturilor. În cele mai multe cazuri, CO zilnic mediu rămâne relativ constant, cu excepția cazului în care masa tisulară sau metabolismul sunt modificate. Chiar și în condițiile care provoacă retenție marcată de sodiu și volum crescut de sânge, cum ar fi aldosteronismul primar și încărcarea cu sodiu la subiecții cu funcție renală afectată, CO rămâne relativ constant după modificări tranzitorii inițiale care durează în general doar câteva zile. [4] Acest lucru se datorează faptului că majoritatea țesuturilor își autoreglează fluxul sanguin pe o gamă largă de TA în funcție de nevoile lor specifice. [5] Astfel, deși mulți pacienți cu hipertensiune cronică au TPR crescut, fluxurile sanguine în majoritatea țesuturilor sunt menținute la niveluri relativ normale ca urmare a mecanismelor locale de autoreglare. De exemplu, creșterea TA și întinderea vasculară activează vasoconstricția miogenă, un răspuns care poate fi observat chiar și în vasele de sânge izolate. [6] De asemenea, atunci când fluxul sanguin crește peste nivelul necesar la

îndeplinesc cerințele metabolice, mecanismele vasoconstrictoare locale sunt activate în majoritatea țesuturilor. Odată cu creșterea cronică a TA, există modificări structurale ale vaselor de sânge, cum ar fi îngroșarea pereților vaselor și scăderea numărului de cap illari (rarefacție), care asigură un flux sanguin tisular relativ normal în ciuda presiunii de perfuzie crescute. Prin urmare, TPR se modifică adesea în paralel cu TA, ajutând la menținerea fluxului sanguin normal al țesuturilor și atenuând modificările întinderii vasculare.

În unele cazuri, TPR crescut și TA crescută sunt asociate cu niveluri ridicate de vasoconstrictori, cum ar fi angioten sin II (Ang II) sau endotelina, deși a fost dificil să se identifice niveluri anormal de crescute de vasoconstrictori specifici la majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială primară. Chiar și în cazurile în care se găsesc niveluri ridicate de vasoconstrictori, perfuzia tisulară este de obicei menținută la un nivel adecvat pentru cerințele metabolice. [7] Cu toate acestea, „rezerva" de flux sanguin și capacitatea de a crește fluxul sanguin tisular ca răspuns la cerințele metabolice crescute (de exemplu, în timpul exercițiilor fizice) pot fi afectate la unii subiecți hipertensivi.

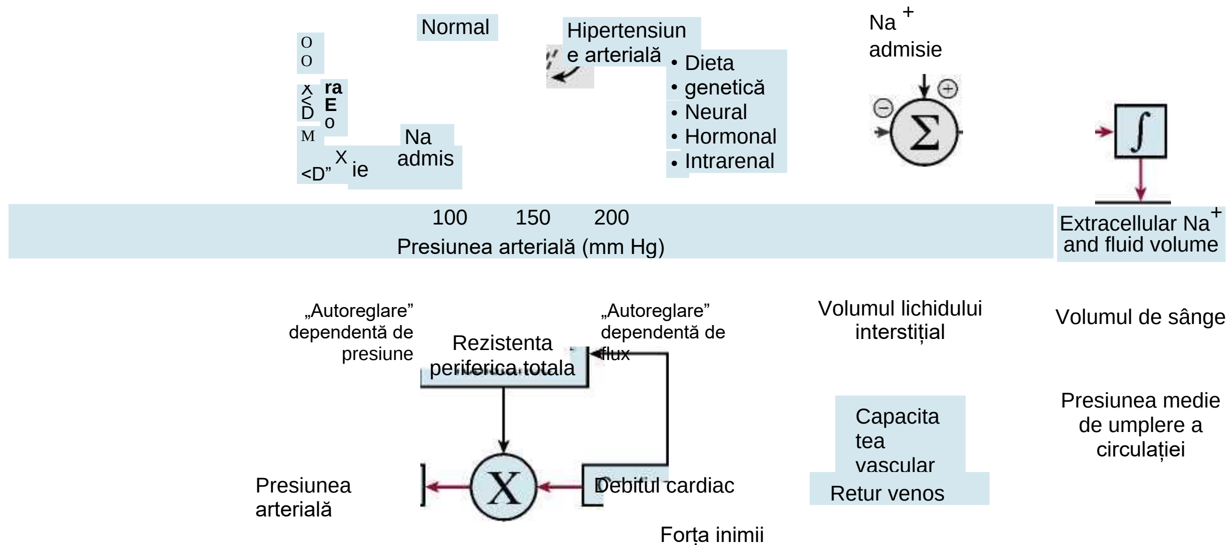
Deși este în mod evident necesară o tensiune arterială adecvată pentru a menține fluxul sanguin și aportul de nutrienți către țesuturi, fluxul sanguin și CO pot fi reglate independent de presiunea de perfuzie atunci când TA este crescută peste normal. Mai mult, TA este reglată de factori care pot să nu fie direct legați de fluxul sanguin către majoritatea țesuturilor periferice, cu excepția rinichilor care necesită o TA care menține excreția urinară de apă și electroliți la un nivel egal cu aportul. După cum sa discutat mai târziu, hipertensiunea cronică poate reprezenta un „compromis" care permite rinichilor să excrete cantități normale de sare și apă, egale cu aportul, în fața tulburărilor care afectează funcția renală. [3] De exemplu, constrângerea arterelor renale sau coarctația aortică deasupra arterelor renale inițiază creșteri compensatorii ale presiunii arteriale sistemice care, în cele din urmă, restaurează perfuzia renală și excreția de sare și apă la niveluri normale. În schimb, reducerea presiunii de perfuzie la țesuturile nonrenale, cum ar fi mușchiul schelet (de exemplu, prin coarctație aortică sub arterele renale) nu duce la hipertensiune arterială cronică. Deși fluxul sanguin insuficient către creier poate iniția mecanisme de urgență (de exemplu, activarea simpatică) care cresc în mod acut TA, importanța perfuziei cerebrale în reglarea TA pe termen lung este încă neclară.

CONTROLUL TENSIUNII ARTERIALE PE TERMEN LUNG: ROLUL NATRIUREZEI PRESIUNII RENALE

Spre deosebire de mecanismele care ajustează rapid funcția vasculară și cardiacă pentru reglarea moment la moment a TA, reglarea pe termen lung a TA medie zilnică este strâns legată de homeostazia apei și sării. Fig. 5.1 prezintă un cadru conceptual pentru integrarea controlului cronic al TA și al volumelor de lichide corporale. Un element cheie al acestui sistem de feedback este efectul creșterii TA de a crește excreția renală de sodiu/apă, adesea numită natriureză/diureză cu presiune renală. Chiar și dezechilibrele temporare între aport și debit vor modifica volumul lichidului extracelular (ECFV) și potențial TA dacă funcțiile cardiace și vasculare sunt adecvate. În unele cazuri, creșterea TA servește la menținerea echilibrului de sare și apă, prin natriureză sub presiune, în fața anomaliilor care tind să provoace retenție de sare/apă. Deși dezechilibre temporare între aportul și eliberarea de sare și apă apar în mod obișnuit în viața de zi cu zi și excesul de sodiu poate fi stocat în țesuturi precum pielea, independent de retenția de volum, [8] echilibrul între aportul mediu și producția trebuie în cele din urmă atins; în caz contrar, s-ar produce o expansiune sau contracție continuă a fluidelor corporale și, în cele din urmă, ar duce la insuficiență circulatorie.

Rinichii au sisteme intrarenale și neurohormonale puternice care ajută la menținerea echilibrului de sare și apă, adesea cu modificări minime ale volumului lichidului extracelular sau ale TA pentru o gamă largă de aporturi de sare și apă. De exemplu, atunci când aportul de sare este crescut la persoanele care au funcții renale și neurohormonale normale, apar modificări minime ale TA și acești indivizi sunt numiți „rezistenți la sare". Cu toate acestea, la indivizii „sensibili la sare" cu funcție renală afectată, din cauza controlului neurohormonal anormal sau din cauza anomaliilor intrinseci ale rinichilor (de exemplu, leziuni renale), creșterea TA și presiunea ulterioară natriureza/diureza oferă un alt mijloc de menținere a echilibrului sare/apă. [4,9] În unele circumstanțe , natriureza cu presiune renală poate juca un rol critic în menținerea echilibrului între aportul și eliberarea de sare și apă și în prevenirea retenției excesive de lichide. [4]

Unii cercetători au susținut că natriureza de presiune are un rol minim în reglarea TA pe termen lung, deoarece rinichii se pot adapta la TA crescută. [10] Cu toate acestea, dovezi considerabile indică faptul că presiunea de perfuzie renală este susținută



SMOCHIN. 5.1 Mecanism de bază de feedback al fluidului renal și corporal pentru reglarea pe termen lung a tensiunii arteriale. O componentă cheie a acestui feedback este efectul presiunii arteriale și al excreției de sodiu prin urină, numit natriureză/diureză la presiune renală. Liniile *punctate* de natriureză de presiune ***arată*** natriureza de presiune afectată în hipertensiunea sensibilă la sare și insensibilă la sare . Creșterea presiunii arteriale poate determina creșteri secundare ale rezistenței periferice totale prin „autoreglare" dependentă de presiune sau dependentă de flux în diferite țesuturi. Capacitatea vasculară crescută tinde să reducă presiunea medie de umplere a circulației.

efect asupra excreției de sare și apă și joacă un rol critic în reglarea cronică a TA. [11-13] De exemplu, folosind un preparat cu vezica divizată pentru a colecta urina separat din fiecare rinichi și servocontrolând presiunea de perfuzie renală în fiecare dintre cei doi rinichi în mod independent, am constatat că mici modificări ale TA provoacă modificări mari ale excreției NaCl/apă care au persistat atâta timp cât presiunea a fost modificată (12 zile) [14] (Smochin. 5.2) . De asemenea, am testat importanța natriurezei de presiune în menținerea echilibrului NaCl/volum în mai multe forme de hipertensiune experimentală, inclusiv Ang II, aldosteron, acetat de deoxicorticosteron (DOC)-sare, norepinefrină, hormon adrenocorticotrop plus norepinefrină și hipertensiune arterială vasopresină. [15-20] În fiecare caz, creșterile presiunii de perfuzie renală au jucat un rol cheie în menținerea echilibrului de apă și sare; când presiunea arterială renală a fost servo-controlată la nivel normal în timpul dezvoltării hipertensiunii, a existat o retenție progresivă de sodiu/apă, precum și creșteri continue ale ECFV și ale presiunii arteriale sistemice. În unele cazuri, retenția extremă de sare/volum a apărut atunci când natriureza de presiune a fost prevenită în timpul dezvoltării hipertensiunii, ducând la congestie circulatorie și edem pulmonar în câteva zile.

O implicație importantă a faptului că presiunea de perfuzie renală are un efect pe termen lung asupra excreției de sare și apă este că hipertensiunea cronică nu poate fi susținută decât dacă natriureza de presiune este mutată la o TA mai mare. Dacă natriureza de presiune nu a fost resetată, TA crescută ar crește excreția de sodiu și ar scădea ECFV și CO până când TA va reveni la niveluri normale [13] (Fig. 5.3). Astfel, hipertensiunea cronică nu poate fi susținută prin vasoconstricție nonrenală sau creșterea CO decât dacă există și resetarea natriurezei presiunii renale.

Natriureza cu presiune renală este afectată de multe sisteme neurohormonale care pot crește sau reduce efectele TA asupra echilibrului de sare și apă. După cum sa discutat anterior, aportul ridicat de sare determină în mod normal reduceri ale hormonilor antinatriuretici (Ang II și aldosteron) și creșterea formării de hormoni natriuretici care împreună sporesc efectele natriurezei de presiune, permițând rinichilor să mențină echilibrul de sodiu cu modificări minime ale TA. Cu toate acestea, activarea excesivă a sistemelor antinatriuretice (de exemplu, RAAS sau SNS) reduce eficacitatea natriurezei sub presiune, necesitând o TA mai mare pentru a menține echilibrul de sodiu.

În toate formele de hipertensiune arterială experimentală sau umană studiate până acum, există o schimbare a natriurezei presiunii către TA mai mare. [11,12,21] Această schimbare se poate datora unor tulburări neurohormonale sau intrarenale care fie reduc rata de filtrare glomerulară (RFG) fie cresc reabsorbția tubulară renală de sare sau apă . Tensiunea arterială crescută, la rândul său, ajută la normalizarea excreției de sare și apă, prin natriureză sub presiune, în ciuda disfuncției renale.

Retenția de sodiu nu provoacă întotdeauna hipertensiune arterială

Deși natriureza presiunii afectate este necesară pentru ca hipertensiunea cronică să fie susținută, retenția de sodiu nu crește întotdeauna TA. [22] În afecțiunile fiziopatologice, cum ar fi insuficiența cardiacă cronică și ciroza, retenția de sare și apă apare fără hipertensiune arterială. În aceste cazuri, retenția de sare și apă apare ca o compensare pentru funcțiile cardiace sau vasculare inadecvate care tind să reducă TA. În insuficiența cardiacă , retenția de sare și apă tind să crească ECFV, ceea ce poate crește suficient presiunile de umplere cardiacă pentru a readuce CO și TA la normal dacă disfuncția cardiacă nu este prea severă. În ciroză există pierderi de lichid din circulație în spațiile interstițiale și/sau capacitate vasculară crescută și acumulare de sânge în circulația portală din cauza fibrozei hepatice. Acest lucru duce, de asemenea, la activarea diferitelor sisteme antinatriuretice care provoacă retenție de sare și apă, ajutând la menținerea TA normală.

Impaired Renal-Pressure Natriuresis Does Not Always Cause Sodium Retention or Increases in Blood Volume and Cardiac Output

Although ECFV and blood volume are key components of long-term BP regulation, via the renal-body fluid feedback

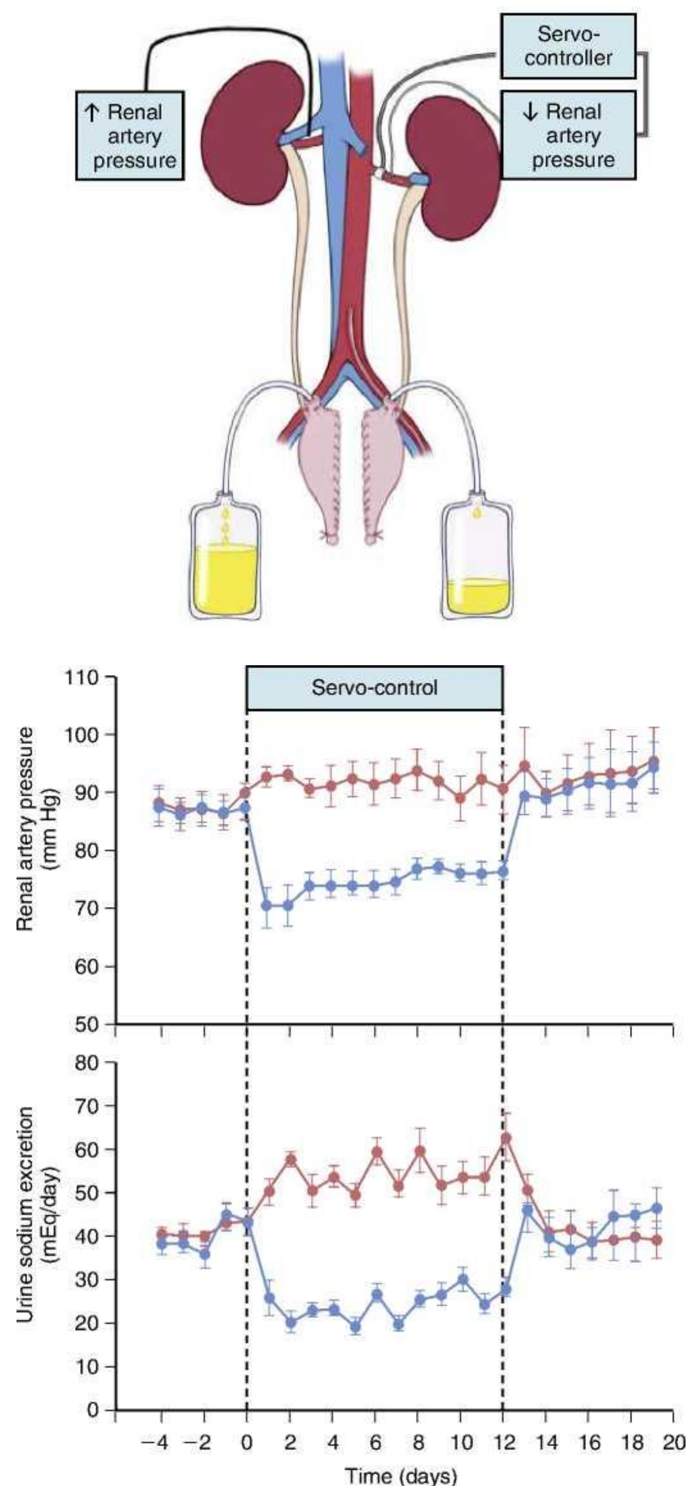
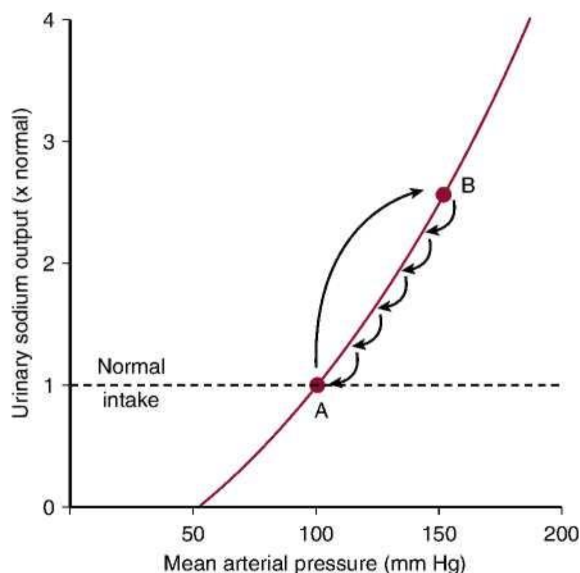


FIG. 5.2 Renal artery pressure and urine sodium excretion, collected separately from each kidney using a split bladder method from kidneys of the same dogs in which pressure of one kidney was servo-controlled at a level about 10 to 12 mm Hg below control *(dashed lines)* whereas pressure in the contralateral kidney increased about 4 to 5 mm Hg above control *(solid lines)*. Data are shown for 4 days of control measurements, 12 days of servo-controlling renal perfusion pressure, and 7 days of recovery. *(Data from Mizelle HL, Montani JP, Hester RL, et al. Role of pressure natriuresis in long-term control of renal electrolyte excretion.* Hypertension. *1993;22:102-110.)*



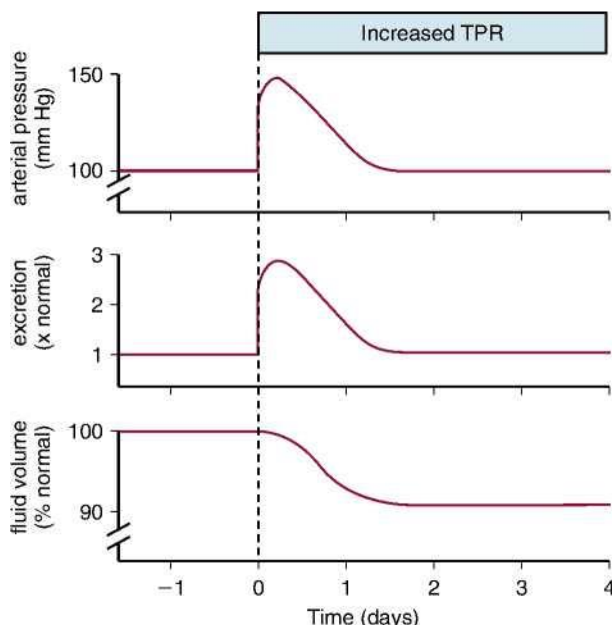


FIG. 5.3 Long-term effects of increased total peripheral resistance (TPR), such as that caused by closure of a large arteriovenous fistula, with no change in the renalpressure natriuresis relationship. Blood pressure (BP) is initially increased from point A to point B, but elevated BP cannot be sustained because sodium excretion exceeds intake, reducing extracellular fluid volume until blood pressure returns to normal and sodium balance is reestablished. *(From Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity.* Hypertension. *2003;41:625-633.)*

mecanism, TA nu este o funcție a volumului sanguin *în sine,* ci a volumului sanguin în raport cu capacitatea vasculară. Acest concept este uneori denumit „volum de sânge efectiv”. [23] Când capacitatea vasculară crește (de exemplu, vene varicoase mari), este necesar un volum mai mare de sânge pentru a menține TA normală. În schimb, este necesar un volum mai mic pentru a menține TA normală cu vasoconstricție. Când sunt prezente concentrații mari de vasoconstrictori puternici, cum ar fi norepinefrina și Ang II , rinichii pot suferi de fapt natriureză indusă de presiune și ECFV poate scădea chiar dacă acești vasoconstrictori au și efecte antinatriuretice importante care mențin hipertensiunea. [3,18] Astfel, în unele forme de hipertensiune arterială asociată cu vasocon stricte marcată periferică (de exemplu, feocromocitom sau tumoră secretoare de renină) poate exista o scădere a volumului sanguin, chiar dacă este afectat.

TABELUL 5.1 Exemple de tulburări experimentale specifice rinichilor și tulburări umane monogenice care provoacă creșteri sensibile la sare ale tensiunii arteriale

	Reducerea chirurgicală a masei renale
Experimental Kidney-Specific Disorders	Infarct renal parțial/pierderea nefronului 2 rinichi, 1 clip hipertensiune Goldblatt Hidronefroză
	Uninefrectomie la o vârstă fragedă
	Inflamație tubulointerstițială a rinichilor
	Glomerulonefrită, nefropatie IgA
	Leziuni renale induse de adenină
	Colectarea deleției specifice ductului a NOS1
	Colectarea deleției specifice ductului a receptorilor endotelinei B
	Colectarea supraexpresiei specifice ductului a reninei
	Creșterea stresului oxidativ specific medular renal
Monogenic Human Disorders	Sindromul Liddle
	Activarea mutației MR exacerbată de sarcină
	Exces aparent de mineralocorticoizi (AME)
	sindromul Gordon
	Aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi (GRA)
	Hiperplazia suprarenală congenitală (CAH)
	Hiperaldosteronismul familial neremediabil cu glucocorticoizi (FH-III și FH-IV)

IgA, imunoglobulina A; *MR,* receptor de mineralocorticoizi, *NOS1,* oxid nitric sintetaza 1.
Notă: Aceasta este doar o listă parțială a numeroaselor tulburări specifice rinichilor care s-a dovedit a cauza tensiune arterială sensibilă la sare (vezi Sala [4] pentru o discuție mai amplă).

natriureza de presiune renală este necesară pentru ca hipertensiunea să fie susținută.

SENSIBILITATE ȘI HIPERTENSIUNE LA SARE

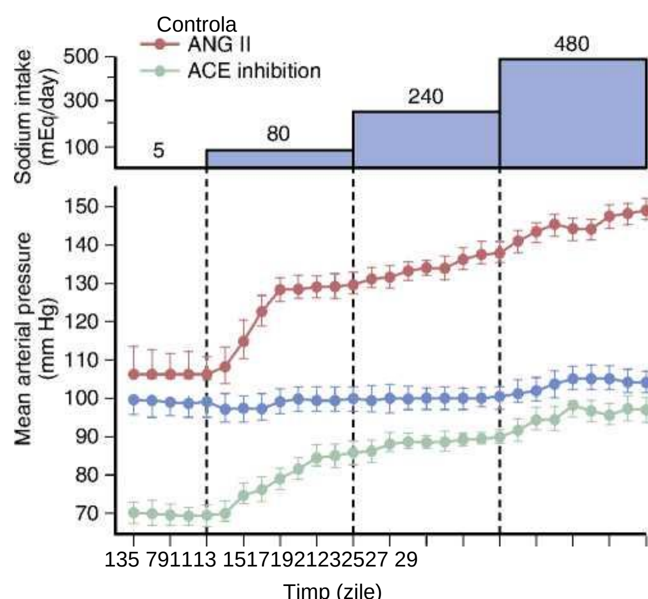
Deoarece excesul de sare crește riscul de hipertensiune arterială , moderarea consumului de sare este o strategie importantă pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și renale, în special la subiecții sensibili la sare. [24,25] Deși există o heterogenitate semnificativă a răspunsurilor BP la aportul ridicat de sare pe parcursul mai multor zile, [9,26] Sensibilitatea la sare BP se poate agrava odată cu expunerea cronică la aportul excesiv de sare. [4] Sensibilitatea la sare poate crește, de asemenea, odată cu îmbătrânirea sau cu diferite afecțiuni fiziopatologice care cauzează disfuncție renală, cum ar fi diabetul, hipertensiunea și diferite tipuri de boli de rinichi. [4,9] Mutațiile genelor sau modificările neurohormonale care cresc reabsorbția de sodiu în tubul renal pot crește, de asemenea, sensibilitatea la sare BP. [27,28] Sensibilitatea la sare apare, de asemenea, mai frecvent la negri decât la albi. În ciuda cauzelor aparent disparate ale sensibilității la sare, toți indivizii cu creșteri cronice ale TA induse de sare au caracteristica comună a natriurezei presiunii renale afectate și menținerea echilibrului de sare în detrimentul creșterii TA.

Studiile experimentale și clinice indică faptul că mai multe tipuri de afecțiuni specifice rinichilor cresc sensibilitatea BP la sare (Tabel 5.1) : (1) leziuni renale care determină pierderea nefronilor funcționali sau scăderea coeficientului de filtrare capilară glomerulară; (2) creșteri neomogene ale rezistenței preglomerulare ; (3) incapacitatea de a modula RAAS în mod corespunzător; și (4) tulburări dobândite sau genetice care cresc direct sau indirect reabsorbția renală de NaCl, în special în tubii distali și colectori. Diferitele tipuri de disfuncție renală care induc hipertensiune arterială sensibilă la sare sunt distincte de cele care provoacă hipertensiune arterială rezistentă la sare. [4]

Pierderea nefronilor și leziunile renale provoacă sensibilitate la sare

Deși îndepărtarea chirurgicală a până la 70% din masa rinichilor nu provoacă, în general, hipertensiune arterială marcată, o face foarte

mult.



SMOCHIN. 5.4 Modificări ale tensiunii arteriale medii în timpul modificărilor cronice ale aportului de sodiu la câinii martor normali, după inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau după perfuzia de angiotensină II (Ang II) (5 ng/kg/min) pentru a preveni suprimarea Ang II atunci când aportul de sodiu a fost crescut. *(Date de la Hall JE, Guyton AC, Smith MJ, Jr., et al. Tensiunea arterială și funcția renală în timpul modificărilor cronice ale aportului de sodiu: rolul angiotensinei.* Am J Physiol. *1980;239:F271-F280.)*

crește sensibilitatea BP la sare. [29] Infarctul parțial de rinichi, inflamația tubu-interstițială, infiltrarea celulelor imune a rinichilor, nefropatia imunoglobulinei A (IgA), hidronefroza și multe alte tipuri de injurii renale cresc, de asemenea, sensibilitatea la sare BP. [4] La pacienții cu boală cronică de rinichi, sensibilitatea BP la sare crește exponențial pe măsură ce clearance -ul creatininei scade. [30] Astfel, leziunile renale dobândite atribuite îmbătrânirii, diabetului, hipertensiunii și diferitelor tipuri de leziuni renale acute și cronice, chiar și atunci când sunt subtile, cresc de obicei sensibilitatea la sare BP. [31]

Pierderea nefronilor funcționali sau leziunile renale fac, de asemenea, rinichii mai susceptibili la insulte suplimentare care le afectează funcția sau la provocări suplimentare ale homeostației sodiului . Astfel, hipertensiunea arterială asociată cu excesul de mineralocorti coizi este mai severă după reducerea masei renale. [4] Mai mult, pierderea unui număr substanțial de nefroni poate iniția - vasodilatație compensatorie și hiperfiltrare a nefronilor supraviețuitori care în cele din urmă provoacă pierderi suplimentare de nefroni, sensibilitate mai mare la sare, TA mai mare și, în cele din urmă, insuficiență renală la unii pacienți. [4]

Incapacitatea de a modula eficient sistemul renină-angiotensină-aldosteron cauzează sensibilitate la sare

Când RAAS este pe deplin funcțional, echilibrul de sodiu poate fi atins pe o gamă largă de aporturi cu modificări minime ale TA [32] (Fig. 5.4). Cu toate acestea, activitatea excesivă a RAAS sau activitatea scăzută fixă a RAAS crește sensibilitatea la sare BP. [33] După cum sa discutat mai târziu, una dintre funcțiile majore ale RAAS este de a permite variații mari în aportul și excreția de sodiu fără fluctuații mari ale TA care altfel ar fi necesare pentru a menține echilibrul de sodiu.

Nefroscleroza focală sau constricția nereglată a vaselor de sânge preglomerulare, așa cum se întâmplă în cazul infarctului renal, duce la creșterea secreției de renină în nefronii ischemici și la niveluri scăzute de eliberare de renină de către nefronii supraperfuzați. Astfel, nefronii ischemici și supraperfuzați nu sunt capabili să suprime în mod adecvat secreția de renină în timpul aportului ridicat de sare și BP devine sensibilă la sare. [3]

O altă cauză a scăderii receptivității RAAS este creșterea reabsorbției distale și tubulare colective de sodiu , așa cum se întâmplă cu excesul de mineralocorticoizi sau mutațiile genetice care cresc reabsorbția distală și a tubului colector (de exemplu, sindromul Liddle, excesul aparent de mineralocorticoizi, sindromul Gordon și aldosterul remediabil cu glucocorticoizi). [27,28] În aceste condiții, excesul de retenție de sodiu determină o suprimare aproape completă a secreției de renină, ceea ce duce la incapacitatea de a scădea în continuare eliberarea de renină și de formare a Ang II în timpul aportului ridicat de sodiu. În consecință, BP devine foarte sensibilă la sare.

Blocarea RAAS, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), blocante ale receptorilor Ang II (BRA) sau - antagoniști ai receptorilor mineralo-corticoizi (MR) face, de asemenea, BP mai sensibilă la modificările aportului de sare, în ciuda reducerii TA la mulţi subiecţi hipertensivi. [4] Astfel, aceste medicamente antihipertensive sunt în general mult mai eficiente atunci când aportul de sare este normal sau redus decât atunci când aportul de sare este crescut.

Sensibilitatea la endotelină și la sare

Endotelina-1 (ET-1) este un vasoconstrictor puternic, dar acțiunile sale renale, în special în canalele colectoare (CD), sunt de o importanță deosebită în reglarea pe termen lung a TA și sensibilitatea la sare. [34,35] CD-urile produc ET-1 care se leagă într-o manieră autocrină la receptorii endotelinei A/B (ETA/B), provocând inhibarea reabsorbției NaCI. Încărcarea cu sare/volum stimulează producția de CD ET-1 prin mecanisme locale care simt livrarea de sare și tensiunea de forfecare atunci când debitul tubular crește. ET-1 eliberat local activează apoi receptorii ETB și inhibă reabsorbția sa de sodiu. [34] Mai mult, deleția specifică CD-ului a receptorilor ETB crește sensibilitatea la sare BP. [36] Deleția specifică CD- ului a producției de ET-1 sau ștergerea receptorilor ETA/B în CD-uri produce o creștere și mai mare a TA dependentă de sare decât deficiența receptorilor ETB singuri. [37,38] Blocarea receptorilor ET-1 atenuează sau elimină, de asemenea, hipertensiunea arterială la șobolanii sensibili la sare Dahl și hipertensiunea la sare DOCA. [34,35]

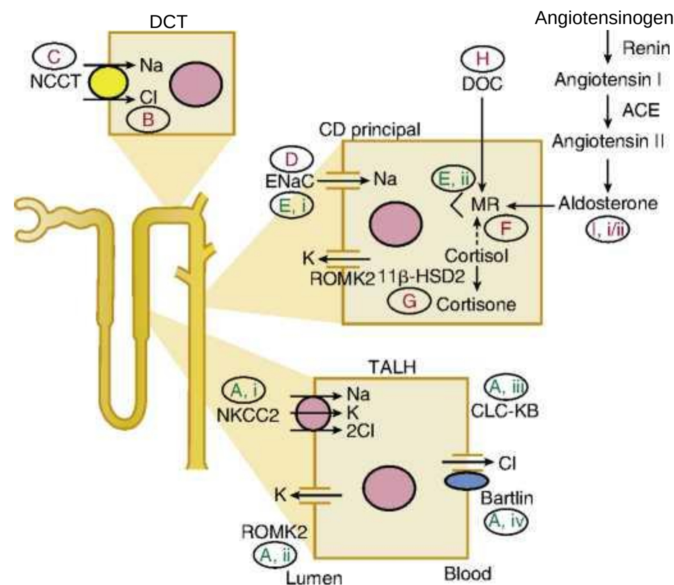
Deși ET-1 este un vasoconstrictor puternic în multe țesuturi, inclusiv rinichi, și poate stimula activitatea SNS și poate regla stocarea extravasculară de sodiu, [39] dacă aceste acțiuni extrarenale influențează în cele din urmă natriureza presiunii renale, sensibilitatea la sare și reglarea cronică a TA este incert. Este clar, totuși , că acțiunile renale ale ET-1, în special în CD, joacă un rol major în protejarea împotriva hipertensiunii sensibile la sare.

Cauze genetice ale hipertensiunii arteriale sensibile la sare

Aproape toate formele monogenice de hipertensiune arterială descoperite până acum au fenotipurile comune ale reabsorbției renale crescute de NaCl și hipertensiunii arteriale sensibile la sare (Fig. 5.5) . În schimb, acele tulburări monogenice asociate cu scăderea reabsorbției NaCl tind să aibă reduceri sensibile la sare ale TA. Deși aceste tulburări reprezintă mai puțin de 1% din hipertensiunea arterială umană, ele oferă exemple suplimentare de hipertensiune arterială sensibilă la sare asociată cu reabsorbția excesivă a NaCl în rinichii distali și tubii colectori.

Pseudohipoaldosteronismul de tip 2 (sindromul Gordon) este cauzat de mutații ale genelor care codifică WNK1 și WNK4, doi membri ai familiei WNK de serin-treonin kinaze exprimate în nefronul distal. [40] Mutațiile *WNK1* sunt ștergeri intrronice mari care cresc expresia WNK1, în timp ce mutațiile *WNK4* sunt greșite și provoacă pierderea funcției. Ambele mutații cresc activitatea transportatorilor de NaCl sensibili la tiazide în nefronul distal, iar pacienții cu aceste mutații sunt tratați eficient cu diuretice tiazidice care scad TA cronic prin inhibarea reabsorbției renale de NaCl. [40]

Sindromul Liddle este cauzat de mutațiile de câștig ale funcției ale subunităților β sau γ ale canalului epitelial de sodiu (ENaC) care determină o reabsorbție crescută a sodiului,



SMOCHIN. 5.5 Formele monogenice de hipertensiune și hipotensiune arterială la om afectează reabsorbția tubulară renală a sodiului direct sau prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS). Este prezentată o diagramă a unui nefron, cu celule care reabsorb sodiul din bucla groasă ascendentă a lui Henle (TALH), tubul contort distal (DCT) și celulele principale ale ductului colector (CD), precum și calea RAAS, principalul sistem hormonal pentru reglarea reabsorbției sodiului. Literele încercuite indică: (A, i-iv) tipurile I/II/III/IV sindromul Bartter (mutația cu pierderea funcției a NKCC2); (B) Sindromul Gordon (activitate în exces a NCCT); (C) Sindromul Gitelman (pierderea mutațiilor funcționale ale NCCT); (D) Sindromul Liddle (activitate în exces a ENaC); (E, i, ii) pseudohipoaldosteronism recesiv/dominant tip 1 (PHA1, mutații cu pierderea funcției ale ENaC sau MR); (F) activarea MR exagerată de sarcină; (G) sindrom de exces aparent de mineralocorticoizi din cauza deficienței de 11 β -HSD2; (H) Suprasecreția de deoxicorticosteronă (DOC) din cauza hiperplaziei suprarenale congenitale sau a deficienței de 17 a -hidroxilazei sau 11 a -hidroxilazei; (I, i, ii) hiperaldosteronism familial I (aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi) și II care provoacă secreție în exces de aldosteron. *11p - HSD2,* 11p - hidroxisteroid dehidrogenaza 2; *ACE,* enzima de conversie a angiotensinei; *CLC-KB,* codifică canalul de clorură bazolateral în bucla celulelor Henle; *ENaC,* canal epitelial de sodiu; *MR,* receptor de mineralocorticoizi; *NCCT,* cotransportator clorură de sodiu; *NKCC2,* cotransportator sodiu-potasiu-2clorură; *ROMK2,* canal medular extern de potasiu renal. *(Din Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecu lar mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104:545-556 and O'Shaughnessy KM, Karet FE. Salt handling and hypertension.* J Clin Invest. *2004;113:1075-1081).*

hipoaldosteronism și activitate scăzută a reninei plasmatice. [27,28] Această tulburare este tratată eficient cu amilorid sau triamteren, care blochează ENaC și inhibă reabsorbția tubului colector. [27,28] Hipertensiunea arterială s-a rezolvat și după transplantul unui rinichi normal la un pacient cu sindrom Liddle. [41] Constatarea că TA a rămas normală timp de cel puțin 5 ani după transplantul de rinichi, chiar dacă efectele extrarenale potențiale asociate cu creșterea activității ENaC au fost încă prezente, indică faptul că disfuncția rinichilor joacă un rol critic în patogeneza hipertensiunii arteriale.

Excesul aparent de mineralocorticoizi (AME) este o formă monogenă de hipertensiune arterială sensibilă la sare cauzată de deficitul de 11 β -HSD2 care determină activarea MR cu glucocorticoizi. [42] Deși cortizolul leagă MR cu afinitate mare, celulele epiteliale renale sunt în mod normal „protejate” de 11 β -HSD2 care transformă local cortizolul în cortizon, un steroid care nu leagă avid MR. Prin urmare, deficiența de 11 β -HSD2 determină o stimulare excesivă a RM care activează ENaC în nefronii distali sensibili la aldosteron, ducând la reabsorbție crescută de NaCl și hipertensiune cu caracteristici similare cu cele cauzate de aldosteronismul primar. [42] După stabilirea hipertensiunii, majoritatea indicilor funcției renale par normali, cu excepția hipocalemiei și a natriurezei presiunii renale afectate, iar anomaliile vasculare multiple încep să apară ca o consecință a creșterii TA. Dovezile că disfuncția rinichilor, mai degrabă decât un efect extrarenal al deficitului de 11 β -HSD2, mediază această formă de hipertensiune arterială sensibilă la sare provine din constatarea că transplantul de rinichi normali la pacienții cu AME.
a determinat remiterea completă a hipertensiunii arteriale și a anomaliilor electrolitice. [43,44]

Aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi (GRA), hiperplazia suprarenală congenitală, hiperaldosteronismul familial care nu se - remediază prin glucocorticoizi și hipertensiunea arterială exacerbată de sarcină sunt, de asemenea, forme monogenice de hipertensiune sensibilă la sare asociată cu activarea excesivă a MR. [27] Toate sunt tratate eficient cu medicamente care blochează secreția tubulară renală ENaC, MR sau aldosteron. În fiecare caz, forța motrice primară pentru creșterile sensibile la sare a TA este reabsorbția NaCl distală și în tubul colector crescut. [27]

Tulburări ale rinichilor care cauzează hipertensiune arterială rezistentă la sare

Nu toate tulburările renale cresc sensibilitatea la sare a TA. Creșterile generalizate ale rezistenței preglomerulare cauzate de coarctația aortei suprarenale sau constricția unei artere renale și îndepărtarea rinichiului contralateral (hipertensiune arterială Goldblatt cu 1 rinichi, 1 clip) provoacă hipertensiune arterială *rezistentă la sare* . După constricția arterei renale sau a aortei, GFR și excreția de sodiu scad inițial și crește secreția de renină. Pe măsură ce TA crește și presiunea distală de stenoză revine la normal, majoritatea măsurătorilor funcției renale, inclusiv excreția de sodiu și secreția de renină, revin la normal dacă constricția nu este prea severă. [45] Dacă constricția arterei renale a unui singur rinichi rămas este severă, se poate dezvolta hipertensiune malignă.

Un motiv major pentru care aportul ridicat de sare nu exacerbează de obicei hipertensiunea arterială cauzată de creșterea rezistenței preglomerulare este că, după ce TA crește suficient pentru a restabili presiunea de perfuzie renală și secreția de renină la normal, RAAS este pe deplin capabil de suprimare adecvată în timpul aportului ridicat de sare. [3] După cum sa discutat anterior, capacitatea de a modula eficient activitatea RAAS este un mecanism cheie pentru prevenirea sensibilității la sare a BP.

Mutațiile fosfodiesterazei 3A cu câștig de funcție (PDE3A), spre deosebire de toate celelalte forme de hipertensiune monogenă care au fost descoperite, provoacă rezistență vasculară crescută și hipertensiune rezistentă la sare. [46,47] Aceasta este o formă autozomal dominantă de hipertensiune arterială asociată cu brahidactilie și este cauzată de activitatea crescută a PDE3A care catalizează hidroliza mesagerilor secundari intracelulari, cAMP și cGMP. PDE3A mutant provoacă proliferarea celulelor musculare netede vasculare și vasoconstricție, ceea ce duce la creșterea TPR și, probabil, la creșterea rezistenței vasculare renale. Blocarea simpatică și tratamentul cu hidroclorotiazidă sunt ineficiente în reducerea tensiunii arteriale, în timp ce nitroprusiatul a determinat scăderi acute ale TA, în concordanță cu o anomalie vasculară intrinsecă. [47,48] În ciuda vasoconstricției marcate și a TPR crescut, acești pacienți nu sunt sensibili la sare și au renină, aldosteron și norepinefrină normale. [47]

Astfel, vasoconstricția generalizată nu pare să crească sensibilitatea la sare BP în absența anomaliilor renale care cresc reabsorbția tubulară, scad coeficientul de filtrare glomerulară și/sau reduc sensibilitatea RAAS. Vasoconstricția preglomerulară renală poate crește TA, dar hipertensiunea nu este de obicei sensibilă la sare.

Evaluarea clinică și semnificația sensibilității la sare

Deși au fost utilizate diferite metode experimentale pentru a evalua sensibilitatea la sare, niciuna nu este utilizată pe scară largă în practica clinică . Majoritatea protocoalelor de sensibilitate la sare implică - modificări pe termen relativ scurt ale aportului de sodiu, de obicei în câteva zile. De exemplu, sensibilitatea la sare a fost, de asemenea, definită ca o creștere cu 10 mm Hg sau mai mare a TA medie de la nivelul măsurat după o perfuzie de 4 ore de 2 L de soluție salină normală, comparativ cu nivelul măsurat dimineața după 1 zi de un conținut scăzut de sodiu.

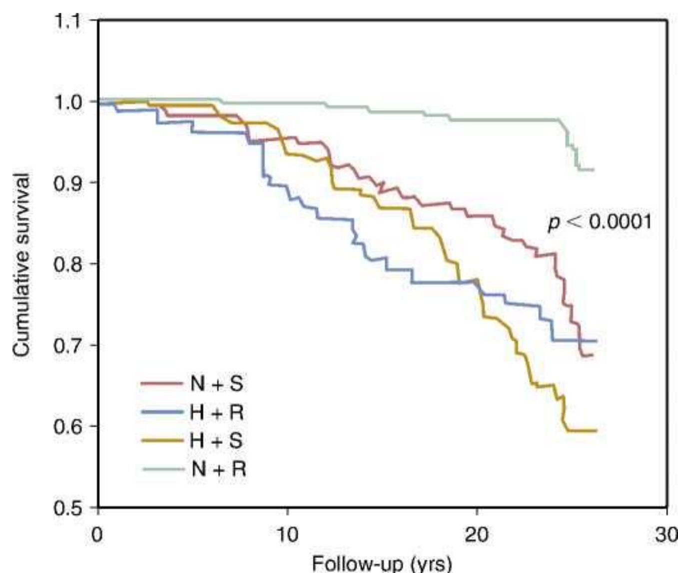


FIG.5.6 Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier pentru subiecții normotensivi rezistenți la sare (N+R), subiecții normotensivi sensibili la sare (N+S), subiecții hipertensivi rezistenți la sare (H+R) și subiecții hipertensivi sensibili la sare (N+S) pe parcursul perioadei de urmărire. După cum sa menționat, doar grupul N+R a avut o supraviețuire crescută. *(De la Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE și colab. Sensibilitatea la sare, presiunea pulsului și moartea la oamenii normali și hipertensivi.* Hipertensiune. *2001;37:429-432.)*

(10 mmol) dietă și administrarea a trei doze de furosemidă. [49] Folosind acest protocol, Weinberger a raportat că 51% dintre subiecții hipertensivi și 26% dintre subiecții normotensivi erau sensibili la sare. [49] Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste protocoale pe termen scurt prezic în mod fiabil efectele pe termen lung ale modificărilor aportului de sare.

În cele mai multe cazuri, sensibilitatea la sare este determinată empiric prin încurajarea pacienților să-și reducă aportul de sare și măsurarea răspunsurilor lor TA. Unele studii sugerează că acei pacienți care sunt sensibili la sare pot avea cel mai mare risc de leziuni ale organelor țintă hipertensive și deces precoce, în comparație cu cei care sunt rezistenți la sare. Weinberger și colab. au urmărit subiecții mai mult de 20 de ani și au descoperit că indivizii normotensivi cu sensibilitate crescută la sare au murit aproape în același ritm ca persoanele hipertensive și mult mai repede decât persoanele rezistente la sare care erau normotensive [50] (Fig. 5.6). Nu este încă clar dacă această mortalitate crescută a fost legată de efectele sării sau de alte efecte. De asemenea, nu se știe dacă aportul cronic mare de sare, care durează mai mulți ani, poate determina o persoană care este inițial „insensibilă la sare” să devină „sensibilă la sare” ca o consecință a leziunii renale treptate.

Există dovezi că formele de hipertensiune sensibile la sare sunt adesea asociate cu hiperfiltrarea glomerulară și creșterea presiunii hidrostatice glomerulare care este amplificată și mai mult de hipertensiune arterială [51] ; împreună hipertensiunea arterială și hiperfiltrarea renală pot favoriza leziunea glomerulară și pot provoca în cele din urmă pierderea funcției nefronului. Studiile clinice susțin acest concept și demonstrează că indivizii sensibili la sare au, de obicei, o presiune hidrostatică glomerulară și o excreție de albumină substanțial mai mari atunci când li se administrează o încărcătură de sare în comparație cu indivizii rezistenți la sare. [4,52] Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua impactul general al sensibilității BP la sare la subiecții normotensivi și hipertensivi și mecanismele care pot lega sensibilitatea la sare de leziunile organului țintă și moartea prematură.

SISTEMUL RENIN-ANGIOTENSIN ALDOSTERON

RAAS este unul dintre cele mai puternice sisteme ale organismului pentru reglarea echilibrului de sodiu și a TA, așa cum demonstrează eficacitatea blocanților RAAS în reducerea reabsorbției tubulare renale a sodiului și scăderea tensiunii arteriale la nivelul normotensivi și

subiectii hipertensivi. Deși RAAS are multe componente, cele mai importante efecte ale sale asupra excreției de sodiu și reglării cronice a TA sunt exercitate de Ang II și aldosteron. Atât Ang II, cât și aldosteronul cresc puternic absorbția reabsorbției de sodiu, în timp ce Ang II are, de asemenea, efecte hemodinamice renale importante care contribuie la acțiunile sale antinatriuretice și la reglarea tensiunii arteriale pe termen lung. [3]

Ang II și reglarea presiunii arteriale pe termen lung

Ang II are efecte vasoconstrictoare puternice care ajută la menținerea TA în timpul hemoragiei, deshidratării, insuficienței cardiace și a altor tulburări care provoacă depresie circulatorie și/sau depleție de volum. Cu toate acestea, Ang II joacă, de asemenea, un rol cheie în reglarea cronică a TA prin efectele sale de reținere a sodiului asupra rinichilor. [3,32] După cum sa discutat anterior, activarea RAAS în timpul aportului scăzut de sare și suprimarea adecvată în timpul aportului ridicat de sare permit menținerea echilibrului cu modificări minime ale TA pe o gamă largă de aporturi de sodiu.

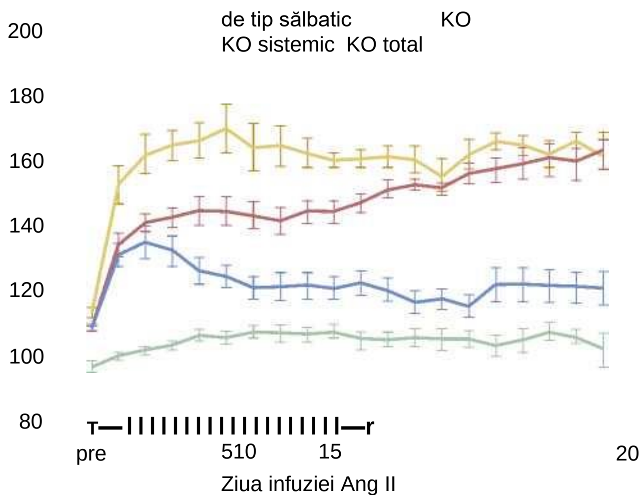
Antagoniștii RAAS (inhibitori ai ECA, ARA, inhibitori ai reninei , antagoniști ai MR) îmbunătățesc capacitatea rinichilor de a excreta sodiu și permit echilibrul sodiului la TA mai scăzută. Cu toate acestea, blocarea RAAS face, de asemenea, BP mai sensibilă la sare, deoarece acțiunile Ang II și/sau aldosteronului sunt deja blocate și, prin urmare, nu pot fi suprimate în mod eficient în timpul aportului ridicat de sare. În schimb, antagoniștii RAAS sunt mai eficienți în scăderea TA cu tratament diuretic concomitent sau după reducerea aportului de sare.

Ang II provoacă retenție de sare și apă prin acțiuni directe asupra rinichilor care cresc reabsorbția NaCl și prin stimularea glandelor suprarenale pentru a elibera aldosteron. [32] Ang II constrânge, de asemenea, arteriolele eferente renale, ceea ce reduce fluxul sanguin renal și presiunea hidrostatică capilară peritubulară în timp ce crește fracția de filtrare și presiunea coloid osmotică peritubulară; împreună aceste efecte ale hemodinamicii renale sporesc reabsorbția capilară peritubulară și, în consecință, reabsorbția tubulară de sare și apă. [32] În plus, reducerea fluxului sanguin medular renal sau efectele directe ale Ang II asupra vaselor rectale pot crește reabsorbția sodiului în ansa Henle și CD.

Ang II stimulează direct reabsorbția sodiului prin acțiunile sale asupra membranelor luminale și bazolaterale ale tubilor renali. [53] Ang II stimulează reabsorbția tubulară proximală a sodiului prin creșterea activităților schimbătorului Na^+/H^+ și Na^+/K^+ ATPazei. Mai mult, Ang II stimulează transportul $Na^+/K^+/2Cl^-$ în bucla lui Henle, precum și transportorii multipli de ioni în nefronul distal și tubii colectori pentru a crește reabsorbția NaCl. [32]

Ang II acționează în principal asupra a doi receptori. Activarea receptorului AT1 duce la vasoconstricție, creșterea transportului renal de NaCl și eliberarea de aldosteron, ceea ce duce în cele din urmă la retenția de sare și apă. Receptorul AT2 se opune funcției receptorilor AT1 și inhibă proliferarea celulară, promovează diferențierea celulară și provoacă vasodilatație și natriureză. [54] În comparație cu receptorul AT1, expresia receptorului AT2 este relativ scăzută la animalele adulte, deși în unele circumstanțe (de exemplu, vindecarea rănilor) expresia receptorului AT2 poate crește semnificativ.

Deși efectele BP cronice ale Ang II au fost adesea atribuite efectelor sale asupra creierului, glandei suprarenale și vaselor de sânge nerenale , activarea receptorilor AT1 renali este necesară pentru ca Ang II să provoace hipertensiune arterială cronică [55,56] . (Smochin. 5.7) . Crowley și colegii săi au descoperit că infuzia de Ang II la șoarecii de tip sălbatic (WT) a crescut TA și a provocat hipertrofie cardiacă și fibroză. Spre deosebire de șoareci WT care au primit rinichi transplantați de la șoareci knock-out receptori AT1 (adică receptorii AT1 au fost prezenți în vascularizația periferică, creier, inimă și alte organe, dar nu și în rinichi), perfuzia de Ang II nu a crescut BP în mod cronic și nu a provocat hipertrofie/fibroză cardiacă. În receptorii AT1 șoarecii knock-out care au primit transplant



SMOCHIN. 5.7 Tensiunea arterială la șoarecii de tip sălbatic și la șoarecii cu deleție a receptorului Ang II AT1 după transplantul încrucișat de rinichi. Tensiunea arterială zilnică, de 24 de ore, în grupurile experimentale înainte („pre") și pe parcursul a 21 de zile de perfuzie cu Ang II, comparativ cu șoarecii de tip sălbatic cu receptori AT1 în întregul corp; Knock-out sistemic (KO) cu receptorii AT1 prezenți numai în rinichiul transplantat; Rinichi KO cu receptori AT1 prezenți peste tot, cu excepția rinichiului; KO total cu receptorii AT1 șterși în întregul corp. *(De la Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ și colab. Angiotensin II provoacă hipertensiune arterială și hipertrofie cardiacă prin receptorii săi din rinichi.* Proc Natl Acad Sci US A. *2006;103:17985-17990.)*

rinichi de la șoarecii WT (adică receptorii AT1 au fost prezenți doar în rinichi și nu în vasele de sânge periferice, creier, inimă sau alte organe), perfuzia de Ang II a provocat creșteri cronice ale TA, deși mai lent, precum și hipertrofie/fibroză cardiacă similară cu cea găsită la șoarecii WT. Aceste observații indică faptul că activarea receptorului AT1 renal de către Ang II, în loc de efecte vasculare periferice sau alte efecte nonrenale, mediază creșterile cronice ale TA și hipertrofia cardiacă.

Mecanisme ale leziunii de organ țintă mediate de Ang II

S-a sugerat că Ang II provoacă leziuni ale rinichilor, inimii și altor organe atât prin efecte hemodinamice, cât și directe asupra țesutului. O mare parte din dovezile pentru efectele non-hemodinamice ale Ang II în promovarea leziunii organelor țintă provin din studii *in vitro* , folosind adesea doze suprafiziologice de Ang II, dar și din studii *in vivo* care sugerează că blocanții RAS (inhibitorii ECA și ARA) reduc afectarea organului țintă (adică boala renală cronică [CKD] și hipertrofia ventriculară stângă) mai mult decât alte medicamente antihipertensive. Cu toate acestea, nivelurile ridicate de Ang II , în absența TA crescută, nu par să provoace leziuni ale organelor gudronului. Un exemplu este modelul de hipertensiune Goldblatt cu doi rinichi și cu o clipă, în care rinichiul tăiat este expus la niveluri foarte ridicate de Ang II, dar este protejat de TA ridicată prin clip. [57] Rinichiul tăiat (atâta timp cât stenoza nu este prea severă) este protejat de leziuni renale, în timp ce rinichiul netuns, care este expus la niveluri mai scăzute de Ang II, dar TA mai mare demonstrează leziuni substanțiale. Dovezi convingătoare că efectele hemodinamice ale Ang II sunt esențiale pentru afectarea organului țintă provin din experimentele lui Crowley și colab . [56] discutat anterior. În aceste studii, fibroza și hipertrofia cardiacă nu au apărut în timpul perfuziei cu Ang II cronică, cu excepția cazului în care TA a crescut, de asemenea, și TA nu a crescut decât dacă receptorii AT1 au fost prezenți în rinichi.

Aldosteronul, activarea receptorilor mineralocorticoizi și reglarea presiunii arteriale pe termen lung

Aldosteronul, un mineralocorticoid sintetizat în zona glomeruloasă a cortexului suprarenal, este secretat în principal ca răspuns

la creșteri ale concentrațiilor extracelulare de Ang II și potasiu, dar câțiva alți factori asociați cu modificările volumelor fluidelor corporale și stresul pot influența, de asemenea, secreția de aldost. La om, aproximativ 90% din activitatea mineralocorticoizilor este în mod normal din aldosteron. Aldosteronul stimulează RM în celulele principale ale tubilor distali, tubilor colectori corticali și CD-urilor pentru a crește reabsorbția de sodiu și secreția de potasiu.

Aldosteronul prezintă atât efecte genomice, cât și nongenomice asupra sistemelor cardiovasculare și renale. Efectele genomice sunt cele mediate de transcripția genei și necesită 60 până la 90 de minute pentru a apărea după activarea MR. Efectele genomice ale aldosteronului includ sinteza și inserarea proteinelor de pompare Na^+ / K^+ -ATPazei în membrana bazolaterală, precum și canalele de sodiu sensibile la amilorid în membrana luminală a celulelor principale, ceea ce duce la creșterea reabsorbției renale de sodiu și a secreției de potasiu. [58] Deși receptorul membranar și mecanismele de semnalizare celulară responsabile pentru acțiunile nongenomice ale aldosteronului nu sunt bine înțelese, efectele sunt rapide. De exemplu, aldostul poate activa schimbătorul Na^+ -H^+ din mușchiul neted vascular în mai puțin de 4 minute. [58,59] În prezent, semnificația funcțională a efectelor nongenomice ale aldosteronului asupra reglării TA nu a fost elucidată.

Efectele aldosteronului asupra natriurezei de presiune renală sunt similare cu cele ale Ang II. Când aportul de sare este redus, aldosteronul este eliberat pentru a crește reabsorbția renală a sodiului , atenuând astfel pierderea de sodiu și prevenind reduceri mari ale TA. Cu un aport ridicat de sare, aldosteronul este suprimat , atenuând retenția de sodiu și creșterea TA. Excesul de aldosteron, prin stimularea sorbției renale a reabsorbției de sodiu, afectează natriureza presiunii și face BP mai sensibilă la sare. Cu toate acestea, chiar și atunci când nivelurile de aldosteron sunt crescute de până la zece ori, TA poate să nu fie crescută dacă aportul de sodiu este scăzut. Aportul normal sau ridicat de sare pare să fie, de asemenea, o cerință pentru afectarea organelor țintă asociată cu creșterea aldosteronului. Astfel, concentrațiile mari de aldosteron în timpul dietei cu conținut scăzut de sodiu nu sunt asociate cu creșterea TA sau cu leziuni ale organului țintă.

Atunci când apar concomitent cu aporturi normale sau mari de sodiu, nivelurile ridicate de aldosteron și activarea MR provoacă retenție excesivă de sodiu, hipertensiune arterială și leziuni ale organului țintă. Hiperaldosteronismul sau eșecul de a suprima în mod adecvat aldosteronul ca răspuns la retenția de sodiu pot fi mai frecvente decât se credea anterior, în special la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratamentul cu medicamentele antihipertensive obișnuite. Unii cercetători au sugerat că prevalența aldosteronismului primar este de până la 20% dintre pacienții trimiși la clinici de specialitate pentru hipertensiune rezistentă. [60] Mai mult, blocarea canalelor de sodiu sensibile la MR sau la amiloride scade TA și atenuează leziunile cardiovasculare și renale la mulți subiecți hipertensivi rezistenți la tratament, chiar și atunci când nivelurile de aldosteron nu sunt substanțial crescute peste normal. [60-62] Dovezi convingătoare pentru eficacitatea blocării MR în hipertensiunea rezistentă la tratament care nu sunt asociate cu niveluri ridicate de aldosteron provin din studiul PATHWAY-2 (The Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapY), care a furnizat, de asemenea, dovezi că retenția de sodiu joacă un rol cheie în hipertensiunea pacienților. [63]

Mulți pacienți hipertensivi rezistenți la tratament care răspund la blocante MR sau amilorid sunt supraponderali sau obezi. [60] După cum sa discutat mai târziu, obezitatea poate activa MR și poate crește activitatea ENaC renală independent de aldosteron. În plus, administrarea de antagoniști MR la pacienții obezi hipertensivi a redus TA în ciuda tratamentului concomitent cu inhibitori ai ECA, ARA, blocante ale canalelor de calciu sau diuretice tiazidice, sugerând că activarea MR la oamenii obezi poate avea loc independent de secreția de aldoster mediată de Ang II. [64]

SISTEMUL NERVOS SIMPATETIC

SNS joacă un rol major în controlul pe termen scurt și lung al TA. Aproape toate componentele vasculare și ale inimii sunt inervate de fibre simpatice. Activarea SNS poate crește TA în câteva secunde prin efectele sale vasoconstrictoare și prin creșterea debitului cardiac (creșterea efectelor cronotropice și inotrope). Există mai multe niveluri ale sistemului nervos care pot modula activarea SNS, inclusiv sistemul nervos central (SNC), transmiterea ganglionară, eliberarea, eliminarea și recaptarea neurotransmițătorilor și sensibilitatea sau densitatea receptorilor adrenergici. [65]

Nervii simpatici renali par să joace un rol major în controlul pe termen lung al TA și în patogeneza hipertensiunii . Acest lucru este evidențiat de efectul denervației renale (RDN) de a scădea TA în mai multe modele animale de hipertensiune arterială experimentală. [66] Vasele de sânge renale, aparatul juxtaglomerular și tubii renali sunt extensiv inervați, iar activarea excesivă a acestor nervi favorizează retenția de sodiu , creșterea secreției de renine și afectarea natriurezei presiunii renale. Deși activarea SNS în majoritatea formelor de - hipertensiune nu este în general suficient de mare pentru a reduce fluxul sanguin renal și GFR, chiar și activarea ușoară a SNS poate crește eliberarea de renină și reabsorbția renală a sodiului în diferite părți ale nefronului, inclusiv tubii proximali, bucla Henle, tubul distal și tubul colector. [67] Nervii renali oferă, prin urmare, un mecanism de conectare a SNS cu controlul volumelor fluidelor corporale și reglarea pe termen lung a TA.

Studii multiple (de exemplu, SYMPLICITY HTN-1 și HTN-2) sugerează că SNS poate contribui la hipertensiunea umană prin activarea nervilor simpatici renali. După cum sa discutat mai târziu în secțiunea despre hipertensiunea indusă de obezitate, activitatea simpatică renală este adesea crescută la persoanele obeze, în special la cei cu adipozitate viscerală crescută. [2] Studiile clinice care au ablat nervii renali folosind proceduri percutanate pentru a trata pacienții hipertensivi rezistenți au raportat reduceri substanțiale ale TA care au persistat până la 3 ani. [68,69] Cu toate acestea, studiul SYMPLICITY HTN-3, care a inclus un braț de intervenție chirurgicală simulată, nu a reușit să demonstreze reduceri semnificative ale TA ambulatorie de 24 de ore după RDN dincolo de cele observate în grupul de control simulat. [70] Motivele acestor diferențe în răspunsurile BP în studiile SYMPLICITY HTN-1, HTN-2 și HTN-3 ale RDN în hipertensiunea rezistentă la tratament sunt încă neclare și au făcut obiectul multor speculații. [71,72]

O explicație evidentă pentru eșecul RDN de a scădea TA în aceste studii este că pacienții erau deja tratați cu cel puțin trei medicamente antihipertensive, inclusiv blocante ale RAAS care pot media cel puțin o parte din efectul nervilor renali asupra TA. O altă posibilă explicație este că eficacitatea procedurilor poate fi diferită în diferite studii, deoarece amploarea RDN nu a fost verificată. Metoda obișnuită de - radiofrecvență determină doar 40% până la 50% RDN chiar și în cazul procedurilor optime. [73,74] Studiile experimentale indică faptul că până la 75% ablația nervilor renali poate fi realizată dacă ablația cu radiofrecvență include toate ramurile arterei renale principale din apropierea hilului rinichilor. [75] Cu toate acestea, această denervare extinsă nu a fost realizată în niciunul dintre studiile SYMPLICITY. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a determina dacă RDN este o terapie eficientă pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă și sunt necesare metode îmbunătățite pentru a prezice care pacienți vor beneficia cel mai mult de RDN. De asemenea, vor fi necesare perioade mai lungi de urmărire pentru a determina dacă nervii renali în cele din urmă revin și reinițiază creșterile TA, așa cum s-a observat în modelele experimentale de animale ale RDN. [76]

Activarea simpatică excesivă joacă în mod clar un rol major în contribuția la hipertensiune arterială la mulți pacienți, în special la cei care au obezitate viscerală. [2] După cum sa discutat anterior, obezitatea reprezintă o mare parte din riscul de hipertensiune arterială esențială umană. În secțiunea despre hipertensiunea primară, discutăm câteva dintre mecanismele care pot contribui la SNS
activare și hipertensiune arterială la subiecții obezi. Există, totuși, mulți factori suplimentari, în afară de obezitate, care au fost propuși să provoace activarea SNS în hipertensiune arterială, așa cum se discută în câteva recenzii excelente. [65,77,78] Doi factori care au primit recent o atenție considerabilă includ disfuncția receptorilor barore și activarea chemoreceptorilor a SNS.

Baroreceptori arteriali și reglarea presiunii arteriale pe termen lung

Rolul sistemului baroreflex arterial în reglarea de la moment la moment al TA este bine cunoscut, dar importanța acestuia în controlul TA pe termen lung rămâne controversată. Deși descărcarea baroreceptorilor prin denervarea sinusului carotidian crește semnificativ variabilitatea TA, presiunea arterială medie pe 24 de ore nu este modificată substanțial după câteva zile. [21] De asemenea, în hipertensiunea cronică poate exista o resetare a baroreceptorilor arteriali la valori arteriale mai mari, ceea ce duce la sugestia că baroreflexul poate avea un rol redus în reglarea TA pe termen lung. [21,77] În măsura în care are loc resetarea baroreceptorilor, potența lor ca controlor pe termen lung al TA ar fi diminuată . Această sugestie este susținută de observația că denervarea baroreceptorului arterial la câini poate crește rapiditatea creșterii TA, dar nu și eventuala severitate a mai multor forme de hipertensiune cronică. [21] În schimb, studiile la rozătoare sugerează că denervarea baroreceptorilor exacerbează creșterea TA indusă de o dietă cronică bogată în sare. [79] Alte studii sugerează, de asemenea, că baroreceptorii ar putea să nu se reseteze complet în hipertensiune arterială și, prin urmare, creșterile tampon ale TA. [78] Astfel, nu este încă clar dacă disfuncția baroreceptorului doar modifică cursul de timp pentru apariția hipertensiunii sau joacă un rol important în reglarea TA pe termen lung.

Stimularea electrică cronică a nervilor aferenți ai baroreceptorilor sinusului carotidian produce reduceri susținute ale activității SNS și ale TA la câinii normotensivi și la câinii obezi hipertensivi. [80] Deși activarea baroreflexului prin stimularea electrică a nervilor sinusului carotidian a provocat, de asemenea, reduceri tranzitorii ale TA la câinii cărora li s-a administrat Ang II sau aldosteron, au fost observate efecte minime pe termen lung asupra TA în aceste modele de hipertensiune arterială. [71] La oamenii cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament , totuși, stimularea electrică a baroreceptorilor a determinat reduceri semnificative și susținute ale TA. [81] Aceste observații indică faptul că activarea cronică puternică a nervilor sinusului carotidian poate scădea TA la oamenii cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament și în unele, dar nu toate, formele experimentale de hipertensiune arterială.

Stimularea electrică a nervilor aferenti sinusului carotidian ocolește mecanosenzorii care pot contribui la resetarea receptorului baro în hipertensiunea cronică. Prin urmare, observația că stimularea cronică a aferentelor baroreceptorilor scade TA nu dezvăluie neapărat importanța fiziologică a baroreceptorilor arteriali în reglarea TA pe termen lung.

Deși rolul fiziologic al disfuncției baroreceptorilor în contribuția la hipertensiunea cronică este încă controversat , există puține îndoieli că baroreflexele afectate conduc la creșterea labilității TA. Există, de asemenea, dovezi că variațiile mari ale TA asociate cu baroreflexele afectate provoacă în cele din urmă leziuni renale care ar putea exacerba impactul altor stimuli hipertensivi. De exemplu, animalele denervate cu baroreceptori au leziuni glomerulare semnificative, precum și hipertrofie cardiacă. [82,83] Prin urmare, pare probabil că baroreceptorii arteriali joacă un rol semnificativ în protejarea inimii, vaselor de sânge și rinichilor împotriva leziunilor care altfel ar apărea cu labilitatea crescută a TA.

Chemoreceptori periferici și reglarea tensiunii arteriale

Corpii carotidieni sunt chemosenzori care inițiază creșteri reflexe ale ventilației și activității SNS ca răspuns la

hipoxemie. [84] Acești chemoreceptori pot interacționa cu baroreceptorii arteriali, astfel încât activarea chemoreceptorilor afectează sensibilitatea baroreceptorilor, în timp ce inhibarea și/sau rezecția corpului carotidian îmbunătățește funcția barореflexă. Studiile efectuate la șobolani hipertensivi spontani (SHR) și la pacienții cu hipertensiune arterială primară sugerează că creșterile tonice ale activității chemoreceptorilor periferici pot contribui la creșteri susținute ale activității SNS, inclusiv activitatea nervului simpatic renal (RSNA) și hipertensiunea arterială. [85,86] De exemplu, denervarea corpului carotidian a redus RSNA și a atenuat hipertensiunea arterială în SHR. [86] Dezactivarea chemoreceptorilor corpului carotidian prin respirație cu oxigen 100% a redus activitatea SNS musculară la bărbații hipertensivi, dar nu la subiecții de control. [87]

Îndepărtarea chirurgicală a corpului carotidian pentru tratamentul - astmului bronșic sau al bolii pulmonare obstructive cronice a cauzat o scădere semnificativă a TA care a fost susținută timp de 6 luni la pacienții hipertensivi, în timp ce nu s-a observat nicio reducere a TA la pacienții normotensivi și o creștere a TA la pacienții hipotensivi. [88] Cu toate acestea, nu au existat studii clinice care să examineze efectul rezecției unilaterale a corpului carotidian pentru hipertensiune arterială la om.

S-a sugerat că activarea repetată a chemoreceptorului periferic în apneea în somn contribuie la creșterea TA, precum și la tulburările metabolice ale metabolismului la subiecții obezi. [89] Cu toate acestea, stabilirea relațiilor cauză-efect între activarea chemoreceptorilor și hipertensiunea arterială la pacienții obezi cu apnee în somn a fost o provocare. Chiar și în absența apneei obstructive de somn, obezitatea poate activa sau sensibiliza chemoreceptorii carotidieni. Hipoxemie a fost raportată la unii subiecți cu obezitate, [90,91] deși prevalența sa generală în obezitate este neclară. Lohmeier și colegii săi au raportat că câinii obezi hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi pentru doar 5 săptămâni au avut creșteri ale TA și ale frecvenței respiratorii împreună cu hipoxemie. [92] Mai mult, denervarea regiunii sinusului carotidian a atenuat creșterile TA la câinii obezi și a redus tranzitoriu frecvența respiratorie, în timp ce a exacerbat hipoxemia. Aceste constatări sugerează că hipoxemia poate explica stimularea chemoreceptorilor periferici la câinii obezi și că această activare poate provoca creșteri compensatorii ale ventilației și fluxului simpatic central care contribuie la creșterile mediate neurogen ale TA. Cu toate acestea, rolul hipoxemiei și al stimulării chemoreceptorilor periferici în contribuția la hipertensiunea la om este încă neclar.

ENDOTELINĂ

Celulele endoteliale pot elibera, de asemenea, substanțe vasoconstrictoare, cum ar fi endotelina (ET), care necesită doar cantități de nanograme pentru a provoca vasoconstricție. Deși ET poate fi exprimat ca trei peptide, ET-1 este izoforma predominantă exprimată în sistemul cardiovascular și este cel mai puternic vasoconstrictor - cunoscut la om. Concentrațiile tisulare ale ET-1 pot fi crescute în unele forme de hipertensiune, dar nivelurile circulante ale ET-1 nu sunt de obicei crescute la pacienții cu hipertensiune arterială esențială sau în majoritatea modelelor de hipertensiune arterială experimentală, cu excepția cazului în care sunt însoțite de insuficiență renală, leziuni endotice sau ateroscleroză. [93-96] Cu toate acestea, nivelurile circulante de ET-1 nu reflectă producția vasculară locală. ET-1 acționează asupra celulelor musculare netede vasculare din apropiere (VSMC) într-un - mod paracrin pentru a provoca vasoconstricție.

ET-1 are efecte diferențiale în funcție de receptorul pe care îl activează. Activarea receptorilor ET de tip A (ET_A) poate provoca un efect hipertensiv prin vasoconstricție și natriureza presiunii renale afectate, precum și exercitarea unui efect proliferativ asupra VSMC. [97] Activarea cronică ET-1 a receptorilor ET_A din rinichi poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii și a leziunii renale. ET-1 scade GFR și fluxul sanguin renal prin VSMC și contracția celulelor mezangiale. În plus, ET-1 cronică poate stimula proliferarea celulelor mezangiale, - depunerea matricei extracelulare și hipertrofia VSMC care poate

crește rezistența vasculară renală. [98] Expresia crescută a ET-1 a fost observată la modelele animale de hipertensiune arterială și leziuni renale. [99-102] În plus, blocarea cronică a receptorului ET_A a atenuat hipertensiunea arterială și leziunea renală la aceste modele. [103.104]

Activarea receptorilor ET de tip B (ET_B) poate exercita un efect antihipertensiv prin inducerea vasodilatației dependente de endoteliu, probabil mediată de eliberarea de oxid nitric (NO) și prostaglandine. [105.106] Receptorii ET_B pot juca, de asemenea, un rol important în manipularea renală a sodiului și a apei. [107] Șoarecii knockout ai receptorului ET_B dezvoltă hipertensiune arterială severă sensibilă la sare și blocarea farmacologică a receptorilor ET_B determină creșterea TA la șobolani. [108-110] Studiile la animale au demonstrat că ET-1 modulează transportul tubular renal. Deleția receptorului ET_B în celulele endoteliale provoacă disfuncție endotelială fără hipertensiune arterială; totuși, așa cum am menționat anterior, eliminația totală a receptorilor ET_B a dus la hipertensiune sensibilă la sare . Această discrepanță sugerează că inactivarea receptorilor ET_B în celulele nonendoteliale poate provoca hipertensiune arterială. Până în acest punct, ștergerea genetică a receptorilor ET_B din CD determină hipertensiune arterială, sugerând că activarea receptorului ET_B în CD are un efect natriuretic puternic de reducere a TA. Efectele natriuretice și diuretice ale ET-1 asupra receptorilor ET_B din CD, precum și din membrul ascendent gros pentru a reduce TA par a fi mediate cel puțin parțial de NO. [111.112]

ET-1 poate provoca, de asemenea, proliferarea celulară renală, iar supraexpresia ET-1 provoacă glomeruloscleroză și fibroză interstițială. [106.113] ET-1 pare de asemenea să joace un rol important în mediarea remodelării vasculare, vasoconstricției și proliferării celulare în plămâni și, prin urmare, este o țintă pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare. [114] Deși antagoniștii receptorilor ET-1 au fost benefici la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, rolul lor în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale umane este neclar. În prezent, acești agenți nu sunt utilizați pentru gestionarea hipertensiunii primare din cauza efectelor lor secundare, inclusiv retenția de lichide și edem. Inițial, bosentanul antagonist neselectiv al receptorilor ET a fost evaluat la pacienții cu hipertensiune arterială primară și tensiune arterială diastolică scăzută. Darusentanul, un antagonist al receptorilor $ET_{A\ mai\ selectiv}$, a fost evaluat ulterior la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă și s-a dovedit că reduce semnificativ TA sistolice și diastolice în comparație cu placebo. [115] În ciuda efectelor de scădere a tensiunii arteriale ale acestor medicamente, efectele secundare adverse au limitat utilizarea lor la pacienții cu hipertensiune arterială primară.

Teoretic, blocarea selectivă a receptorilor ET_A ar avea avantaje pentru tratarea hipertensiunii în timp ce nu antagonizează efectele antihipertensive ale receptorilor ET_B. Deși studiile clinice mari ale acestor agenți nu au demonstrat o tolerabilitate acceptabilă pentru tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială primară, este posibil ca antagoniștii receptorilor ET să aibă efecte benefice la pacienții hipertensivi rezistenți, atribuibile anumitor stări fiziopatologice, cum ar fi preeclampsia sau pacienții cu cancer tratați cu agenți antiangiogeni. [106]

OXID DE AZOT

NO, un gaz lipofil și un vasodilatator puternic, este eliberat din celulele endoteliale sănătoase ca răspuns la stimuli chimici sau fizici multipli. NO vascular este produs în principal din L-arginină de NO sintaza endotelială (eNOS). NO are un timp de înjumătățire scurt (aproximativ 6 secunde) și acționează în principal local în țesuturile unde este secretat. NO activează guanilat ciclaza solubilă care catalizează conversia cGTP în cGMP ciclic și activează kinazele care mediază - vasodilatația. cGMP este degradat de fosfodiesteraze (PDE). NO joacă, de asemenea, un rol important în atenuarea acțiunilor vasoconstrictoare ale ET-1, iar inhibarea NOS amplifică efectele vasoconstrictoare ale ET-1. [116.117] Cu toate acestea, nu este clar

dacă acest efect este pur și simplu legat de inhibarea NO a restricției vasocon din cauza ET-1 eliberată endogen sau dacă NO inhibă eliberarea ET-1. [118]

NO joacă un rol important în reglarea cronică a fluxului sanguin renal și a TA. Producția intrarenală de NO reduce rezistența vasculară renală, crește natriureza și ajută la tamponarea reducerilor induse de vasoconstrictor ale fluxului sanguin medular renal și hipoxiei tisulare. [119] Inhibarea pe termen lung a NOS determină hipertensiune arterială susținută și natriureză presiunii renale afectate [120] prin mai multe mecanisme, inclusiv efecte hemodinamice și tubulare, fiecare dintre acestea putând fi modulat de procese care sunt intrinseci sau extrinseci rinichilor. [121-123] Scăderea producției de NO prin sinteza redusă a L-argininei și activarea bioinei a NO din cauza stresului oxidativ crescut duce la deficiența de NO la pacienții cu boli renale cronice, ceea ce contribuie în cele din urmă la hipertensiune arterială rezistentă. [124]

Creșterea producției renale de NO, așa cum se reflectă prin excreția urinară crescută a metaboliților NO sau cGMP, al doilea mesager de NO, pare a fi esențială pentru menținerea normotensiunii în timpul provocărilor alimentare cu sare. Prevenirea creșterii producției renale de NO a dus la hipertensiune arterială sensibilă la sare. Modelele genetice de hipertensiune arterială, cum ar fi șobolanul Dahl sensibil la sare (DS), au o natriureză de presiune afectată asociată cu deficit de NO. Stimularea producției de NO cu suplimentarea cronică cu L-arginină normalizează răspunsul natriuretic de presiune tocit la șobolanii DS prin îmbunătățirea capacității rinichilor de a genera o presiune hidrostatică interstițială renală crescută în timpul presiunii de perfuzie renală crescută. [123]

STRES OXIDATIV

Stresul oxidativ, din cauza unui dezechilibru al speciilor reactive de oxigen (ROS), este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare. Dovezile experimentale sugerează că ROS joacă un rol important în hipertensiune arterială. [125] ROS obișnuite includ, printre altele, superoxidul, peroxidul de hidrogen și peroxinitrit. Deși acești radicali liberi au funcții importante pentru a menține semnalizarea normală a celulelor și homeostazia, atunci când nivelurile depășesc mecanismele antioxidante ale organismului, SRO poate provoca leziuni celulelor și țesuturilor. [126] În unele forme de hipertensiune, creșterea ROS pare să fie derivată în principal din nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidaze, care ar putea servi drept declanșator pentru decuplarea NOS endotelială de către oxidanți. Patru membri ai familiei de enzime NADPH oxidaza (Nox) au fost identificați ca surse importante de ROS în sistemul vascular: Nox1, Nox2, Nox4 și Nox5.

Studiile experimentale au demonstrat un rol al stresului oxidativ în patofiziologia hipertensiunii arteriale. De exemplu, hipertensiunea mediată de Ang II este asociată cu producția crescută de superoxid vascular și vasodilatație afectată. [127] Șobolanul DS a crescut producția de superoxid vascular și renal și niveluri crescute de H_2O_2. Expresia renală a superoxid dismutazei este scăzută în rinichii șobolanilor DS, iar administrarea pe termen lung de tempol, un mimetic superoxid dismutază, scade semnificativ TA și atenuează afectarea renală. [128] Șoarecii cu deficit de p47(phox), o subunitate a NAPDH oxidazei, prezintă BP mai scăzut decât șoarecii de tip sălbatic, precum și răspunsuri hipertensive atenuate la Ang II și nicio producție vasculară crescută de superoxid. Administrarea tempolului la SHR predispus la accident vascular cerebral încărcat cu sare a atenuat remodelarea vasculară, a redus nivelurile de superoxid și a prevenit agravarea -hipertensiunii arteriale în comparație cu martorii. [129]

De asemenea, ROS pare să regleze mai mulți factori transcripționali vasculari și alte căi de semnalizare vasculară care reglează creșterea, migrarea și inflamația celulelor. În plus, ROS par să joace un rol în reglarea concentrațiilor de calciu din celulele musculare netede vasculare și a contracției vasculare. În SHR, peroxidul de hidrogen îmbunătățește activarea canalelor de calciu de tip L și crește afluxul de calciu, dar superoxidul

estompează aceste acțiuni sugerând activarea diferențială a canalelor de calciu de către ROS. [130]

Pacienții cu hipertensiune arterială esențială au niveluri plasmatice de peroxid de hidrogen mai mari decât pacienții normotensivi. [131] Deși se crede că creșterea producției de ROS contribuie la hipertensiunea umană, studiile clinice care utilizează terapia antioxidantă cronică nu au reușit să confirme această idee. Unele, dar nu toate, studiile asupra hipertensiunii arteriale primare umane au raportat un dezechilibru între producția totală de oxidanți și capacitatea antioxidantă în hipertensiunea primară umană. Descoperirile echivoce din studiile pe oameni sunt parțial cauzate de dificultatea de a evalua stresul oxidativ. Măsurarea ROS în țesuturi este o provocare din cauza nivelurilor scăzute și a timpilor de înjumătățire scurt. [132.133] Cele mai multe studii pe oameni au descoperit că terapia antioxidantă cronică cu suplimente de vitamina E și C are un efect redus sau deloc asupra TA. [132.133] Cu toate acestea, concentrațiile mari ale acestor vitamine pot funcționa ca prooxidanți, provocând deteriorarea celulelor și, probabil, explicând unele dintre rezultatele negative ale studiilor clinice. [134] Unele dintre efectele benefice ale agenților antihipertensivi, cum ar fi blocanții RAAS (IECA sau BRA) sau blocanții β pot fi cauzate, parțial, de generarea redusă de ROS, deoarece s-a demonstrat că carvedilolul și candesartanul au acțiuni antioxidante. [135.136]

HIPERTENSIUNEA PRIMARĂ (ESENȚIALĂ).

Hipertensiunea arterială primară (numită și hipertensiune arterială „esențială” sau „idiopatică”) reprezintă cel puțin 90% din hipertensiunea umană . Doar la un mic procent de pacienți care au -hipertensiunea „secundară” este o cauză specifică a creșterii TA aparente, pe baza istoricului pacientului, a caracteristicilor clinice, a examinării fizice și a testelor de laborator. Caseta 5.1 rezumă unele dintre cele mai frecvent diagnosticate cauze ale hipertensiunii arteriale secundare, inclusiv cele cauzate de medicamentele care cresc TA sau exacerba tulburările de bază care contribuie la hipertensiune arterială. Multe dintre aceste forme de hipertensiune arterială sunt asociate cu leziuni renale, ischemie renală sau tulburări SNS/endocrine care cauzează disfuncție renală. O discuție mai detaliată a patogenezei hipertensiunii arteriale secundare este prezentată în alte capitole ale acestei cărți.

După cum sa discutat mai devreme, mulți dintre factorii de control al TA pe termen lung influențează fie direct, fie indirect funcția renală. La pacienții cu hipertensiune arterială primară, echilibrul de sodiu este menținut la o TA mai mare, ceea ce indică faptul că natriureza de presiune a fost resetata. La unii subiecți hipertensivi, această resetare este legată de creșterea reabsorbției tubulare renale, în timp ce alții au vasoconstricție renală și RFG redusă, ca urmare a mecanismelor intrarenale, neurohormonale sau mediate imun . După ce se stabilește hipertensiunea arterială, multe dintre aceste modificări ale rinichilor sunt dificil de detectat, deoarece tensiunea arterială crescută readuce adesea mulți dintre indicii funcției renale (de exemplu, RFG, reabsorbție tubulară, renina plasmatică) la aproape normal.

Hipertensiunea arterială primară ușoară asociată cu îmbătrânirea, obezitatea, ateroscleroza, aportul ridicat de clorură de sodiu, aportul scăzut de potasiu sau consumul excesiv de alcool poate evolua către hipertensiune arterială secundară, mai ales când apare leziunea renală. Astfel, distincția dintre formele primare și secundare de hipertensiune arterială nu este întotdeauna clară la mulți pacienți care au avut hipertensiune arterială slab controlată de mulți ani.

ROLUL POSIBIL AL VARIANTELOR GENICE, -INTERACȚIUNILOR GENELOR MEDIUL ȘI EPIGINETICĂ ÎN HIPERTENSIUNEA PRIMARĂ

S-au dedicat eforturi considerabile căutării cauzelor genetice ale hipertensiunii arteriale. Deși au fost descoperite mai multe tulburări monogenice care cresc reabsorbția renală a sodiului și TA, împreună ele reprezintă doar un procent mic (<1%) din hipertensiunea umană. În ciuda succesului limitat , căutarea variantelor de gene care contribuie la primar

CASETA 5.1 Câteva cauze secundare ale hipertensiunii arteriale

A. Renovasculare
- Stenoza/compresia arterei renale
- Vasculita intrarenală
- Coartație aortică suprarenală

B . Boala parenchimului renal
- Glomerulonefrita acută și cronică
- Nefrită cronică (de exemplu, pielonefrită, radiații)
- Boala polichistică
- Nefropatie diabetică
- Hidronefroza
- Neoplasme

C . Renoprival (insuficiență renală, pierdere de țesut renal)

D. Tulburări endocrine
- Aldosteronismul primar
- Sindromul Cushing
- Feocromocitom (tumori cromafine suprarenale sau extrasuprarenale)
- Tumori producătoare de renină
- Feocromocitom (tumori cromafine suprarenale sau extrasuprarenale)
- Acromegalie

E. Hipertensiune arterială indusă de sarcină

F. Apneea în somn

G. Creșterea presiunii intracraniene (tumori cerebrale, encefalită)

H. Hormoni și medicamente exogene (listă parțială)
- Consumul excesiv de alcool
- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene
- Abuzul de droguri (de exemplu, amfetamine, cocaina)
- Simpatomimetice
- Glucocorticoizi
- Mineralocorticoizi
- Alimente care conțin tiramină și inhibitori de monoaminoxidază
- Exces aparent de mineralocorticoizi (de exemplu, lemn dulce)
- Ciclosporină

hipertensiunea arterială a fost stimulată de studiile tiparelor TA în familii care sugerează că factorii genetici pot reprezenta până la 30% până la 50% din variația TA. [137.138]

Mai multe studii indică faptul că, cu cât relația genetică este mai apropiată , cu atât este mai mare asemănarea BP. [139.140] Pentru gemenii monozigoți (cu similitudine genetică de 100%), coeficientul de corelație pentru TA sistolică a variat de la 0,5 la 0,8 (medie 0,6), pentru gemenii dizigoți a variat de la 0,19 la 0,46 (medie 0,35), iar pentru frații negemenii are un coeficient de corelație în jur de 50% 0,23. Există, de asemenea, o corelație mai bună a valorilor TA la copiii biologici decât la copiii adoptați.

Deși multe studii au arătat asocieri între polimorfismele genelor și BP, modificările genetice care contribuie la hipertensiunea primară rămân evazive. Rezultate mixte au fost obținute chiar și pentru polimorfisme studiate pe scară largă, cum ar fi inserția/deleția ACE și polimorfismele angiotensinogenului. [138.141] Polimorfismele și mutațiile altor gene, cum ar fi uromodulină, α- adducină, factorul natriuretic atrial , receptorul de insulină, receptorul β2 -adrenergic, peptida legată de gena calcitoninei, angiotensinaza C, proteina de legare a reninei, precursorul endotelinei-1, hipertensiunea proteinei G au fost, de asemenea, asociate în unele studii cu hipertensiunea [β423.] ; cu toate acestea, toate aceste polimorfisme arată asocieri slabe cu TA și multe dintre studiile timpurii nu au fost confirmate.

Studiile de asociere la scară largă a genomului (GWAS) în care au fost genotipate și analizate sute de mii de variante genetice comune pentru asocierea BP au avut un succes limitat în identificarea genelor care contribuie la hipertensiune arterială. [143.144] Consorțiul internațional pentru studii de asociere la nivelul genomului tensiunii arteriale, care a folosit un design în mai multe etape la 200.000 de indivizi de origine europeană, a identificat 16 variante genetice funcționale noi, asociate cu TA ridicată. [145] Șase dintre acești loci au implicat gene despre care se știa deja că reglează BP, în timp ce celelalte variante de gene sugerau căi noi. Cu toate acestea, chiar și cu aceste încercări eroice, variantele genetice descoperite reprezintă în mod colectiv doar o mică parte din variația TA și riscul de hipertensiune arterială. [146]

Având în vedere complexitatea multiplelor mecanisme neuronale, hormonale, renale și vasculare pentru reglarea tensiunii arteriale pe termen scurt și lung, poate nu este surprinzător faptul că a fost dificil să se găsească câteva alele variante care reprezintă o parte majoră a variației TA. Complexitatea problemei este agravată de probabilitatea ca variația genetică a BP să fie cauzată nu numai de variațiile unei singure gene, ci și de diferențele genetice polimorfe, de interacțiuni complexe între mai multe gene și de interacțiunea dintre factorii genetici și de mediu. [138.140]

S-a sugerat că hipertensiunea arterială rezultă din efectele aditive ale genelor variante multiple care acționează împreună pentru a crește TA. Se presupune că fiecare variantă de genă are un impact slab asupra TA, dar atunci când acționează împreună în prezența condițiilor de mediu necesare, poate produce hipertensiune arterială semnificativă . Cu toate acestea, în ciuda utilizării unor modele matematice sofisticate pentru calcularea interacțiunilor genă-genă și genă-mediu , probabilitatea interacțiunilor neliniare face dificilă cuantificarea rolurilor precise ale genelor și ale mediului în variația BP.

În plus, complicând eforturile de a găsi contribuții genetice la hipertensiune arterială este posibilitatea ca modificările epigenetice să modifice produsele proteice ale genelor prin mitoză sau meioză, fără a modifica secvența ADN. [147.148] Aceste modificări epigenetice pot apărea de-a lungul vieții de la embrioni timpurii până la bătrânețe, iar unele studii sugerează că variantele epigenetice pot fi transmise prin gameți parentali pentru mai multe generații. [146] Cu toate acestea, contribuția modificărilor epigenetice la hipertensiunea umană este încă în mare măsură neexplorată.

Rolul cheie al factorilor de mediu în hipertensiunea primară este susținut de observația că hipertensiunea arterială și creșterile BP legate de vârstă se dezvoltă rareori la vânătorii-culegători care trăiesc în societățile neindustrializate. De asemenea, analizele familiale cuprinzătoare care includ și alte rude în plus față de gemeni sugerează că mediul contribuie cu cel puțin 30% din variația TA. [140] Evident, aceste observații nu implică faptul că factorii genetici nu sunt importanți în hipertensiune arterială. Variația genetică poate fi responsabilă pentru diferențele în TA inițială și distribuția normală a TA într-o populație. Atunci când factorii de mediu care produc hipertensiune (de exemplu, creșterea în greutate în exces, aportul ridicat de sodiu, aportul scăzut de potasiu) sunt adăugați la valoarea inițială a PA populației, distribuția normală a frecvenței este deplasată către TA mai mare și curba se aplatizează cu o variabilitate crescută în TA populației generale. Cu toate acestea, studiile experimentale, clinice și populaționale sugerează că stilul de viață sedentar modern asociat cu creșterea excesivă în greutate joacă un rol din ce în ce mai important în hipertensiunea primară.

ROLUL SUPRAGREUTĂȚII ȘI OBEZITATEA ÎN HIPERTENSIUNEA PRIMARĂ

Obezitatea a devenit rapid o provocare majoră în domeniul sănătății. obezitatea aproape sa dublat din 1980, iar estimările actuale indică faptul că peste 1,4 miliarde de adulți sunt supraponderali sau obezi. [149] Numai în Statele Unite, aproximativ 65% dintre adulți sunt supraponderali și 35% sunt obezi. [150.151] Consecințele majore ale supraponderalității sau obezității includ prevalența mai mare a hipertensiunii arteriale și o cascadă de asocieri

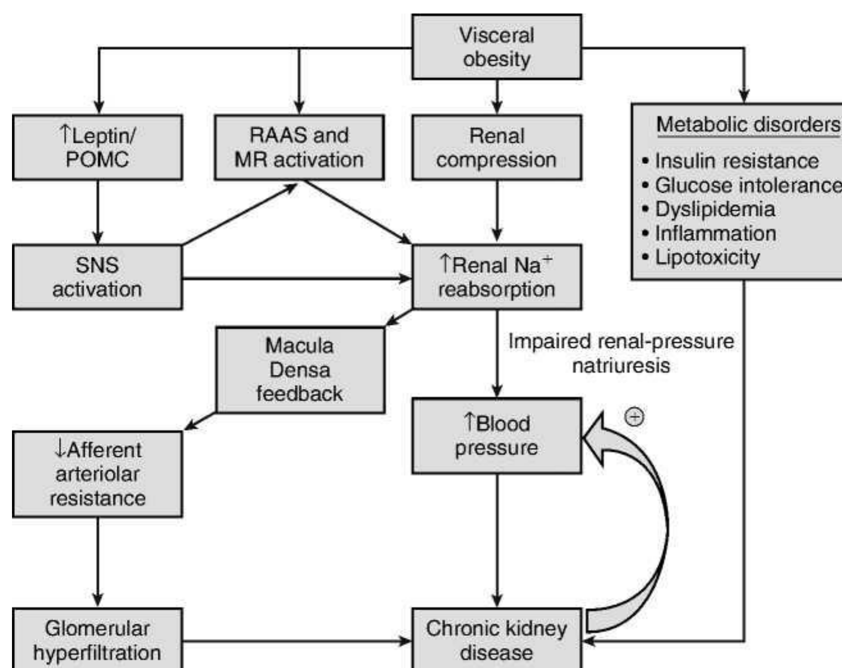


FIG. 5.8 Summary of mechanisms by which obesity causes hypertension and kidney injury. Visceral obesity increases blood pressure by activation of the sympathetic nervous system (SNS) and the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), and by physical compression of the kidneys from the fat surrounding the kidneys. These effects increase renal sodium reabsorption and impair pressure natriuresis. SNS activation may be caused, in part, by the central nervous system effects of leptin, which acts on proopiomelanocortin (POMC) neurons in the hypothalamus and brainstem. Obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration may cause kidney injury, especially when combined with dyslipidemia, hyperglycemia and other metabolic disorders. Renal injury then exacerbates the hypertension and makes it more difficult to control. *MR,* Mineralocorticoid receptor.

tulburări cardiovasculare, renale și metabolice. Studiile efectuate în diverse populații din întreaga lume au arătat că relația dintre indicele de masă corporală (IMC) și TA este liniară, iar studiile populației sugerează că 65% până la 78% din riscul de hipertensiune arterială se datorează creșterii în greutate. [1.11.152] Studiile clinice indică, de asemenea, că menținerea unui IMC mai mic de 25 kg/ m^2 este eficient în prevenirea hipertensiunii și că pierderea în greutate reduce TA la majoritatea subiecților hipertensivi. [153.154]

Deși există dovezi impresionante că creșterea excesivă în greutate crește TA, nu toate persoanele obeze sunt hipertensive. Unii indivizi pot fi mai sensibili la efectele obezității asupra TA, dar este, de asemenea, clar că creșterea în exces în greutate modifică distribuția frecvenței TA către niveluri mai înalte, crescând probabilitatea ca TA a unei persoane să se înregistreze în intervalul hipertensiv. Prin urmare, chiar dacă unii oameni obezi au TA mai mică de 140/90 mm Hg, nivelul considerat de obicei „hipertensiune arterială", acești „normotensivi" obezi au o TA mai mare decât ar avea-o la o greutate corporală mai mică. În plus, scăderea în greutate scade TA la subiecții obezi „normotensivi", precum și „hipertensivi". [155] Impactul obezității asupra TA depinde, de asemenea, de cât timp o persoană este supraponderală și de cât de multă leziune a organului țintă a avut loc. Când obezitatea se menține de-a lungul mai multor ani, ducând la diabet, dislipidemie și leziuni renale, hipertensiunea se înrăutățește de obicei și devine mai rezistentă la tratament.

Un alt factor care influențează impactul obezității asupra TA este distribuția excesului de grăsime. Majoritatea studiilor populației despre obezitate au investigat relația dintre TA și indicele de masă corporală (IMC), mai degrabă decât grăsimea viscerală sau retroperitoneală, care par a fi predictori mai buni ai creșterii TA decât grăsimea subcutanată. [156]

Modificări hemodinamice și renale în hipertensiunea indusă de obezitate

Obezitatea este asociată cu extinderea volumului lichidului extracelular și, în multe țesuturi, cu fluxuri sanguine mai mari, care cresc întoarcerea venoasă și debitul cardiac. [157.158] Sângele curge în țesuturi precum rinichii, mușchii scheletici și inima sunt crescute la subiecții obezi chiar și atunci când sunt normalizate pentru greutatea crescută a țesuturilor. [2] Astfel, obezitatea este asociată cu o vasodilatație funcțională , care este probabil din cauza creșterii ratei metabolice și a consumului tisular de oxigen. Cu toate acestea, în ciuda fluxurilor sanguine mai mari în repaus, există o disfuncție endotelială, rigiditate arterială și o „rezervă" redusă a fluxului sanguin în țesuturi precum mușchii scheletici, ceea ce limitează hiperemia indusă de efort. [2]

Mecanismele responsabile pentru disfuncția vasculară în obezitate nu sunt pe deplin înțelese, dar implică probabil interacțiuni de creștere a TA, inflamație, hiperglicemie, „lipotoxicitate" cauzate de metabolismul excesiv non- β -oxidant al acizilor grași, stres oxidativ și activarea mai multor sisteme neurohormonale. Excesul de grăsime viscerală este, de asemenea, o sursă importantă de citokine și alți factori care duc la stres oxidativ, inflamație, disfuncție endotelială, rigidizare vasculară și, eventual, ateroscleroză. [159]

Obezitatea crește reabsorbția renală a sodiului și afectează natriureza presiunii

Reabsorbția renală crescută a sodiului și natriureza presiunii renale afectate joacă un rol major în inițierea creșterii TA asociată cu creșterea excesivă în greutate. [160] Cel puțin trei factori majori cresc reabsorbția renală de sodiu și TA în timpul creșterii rapide și excesive în greutate (Fig. 5.8): (1) Comprimarea rinichilor prin creșterea grăsimii viscerale, retroperitoneale și sinusurilor renale; (2) activarea RAAS, inclusiv stimularea MR independentă de aldosteron; și (3) activarea SNS și creșterea activității nervoase simpatice renale (RSNA). De asemenea, CKD poate, într-un timp mult mai lung, să amplifice efectele BP ale acestor mecanisme și să facă hipertensiunea asociată obezității mai dificil de controlat și mai puțin ușor de inversat prin pierderea în greutate. [2.161]

Creșterea grăsimii viscerale, retroperitoneale și sinusurilor renale comprimă rinichii

Acumularea în exces de grăsime în și în jurul rinichilor poate provoca compresie renală și creșterea TA. La pacientii cu visceral

obezitate, presiunea intraabdominală crește proporțional cu diametrul abdominal sagital, atingând niveluri de până la 35 până la 40 mm Hg. [162] Aceste presiuni mari comprimă venele renale, vasele limfatice, ureterele și parenchimul renal. Creșterile grăsimii retroperitoneale și ale sinusurilor renale sunt asociate cu hipertensiune arterială și risc crescut de CKD la oamenii obezi chiar și după ajustarea pentru IMC și adipozitatea viscerală. [163.164]

Pe lângă comprimarea rinichilor, grăsimea retroperitoneală și a sinusurilor renale poate provoca inflamarea și extinderea matricei extracelulare medulare renale care ar putea afecta și mai mult funcția renală. [2] Acumularea de grăsime în și în jurul rinichilor poate avea efecte „lipotoxice" suplimentare asupra rinichilor din cauza stresului oxidativ crescut, disfuncției mitocondriale și stresului reticulului endoplasmatic.

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron contribuie la hipertensiunea indusă de obezitate

Importanța RAAS în reglarea TA a fost discutată anterior în acest capitol și rolul său în hipertensiunea obezității a fost revizuit pe larg. [155.165.166] Subiecții obezi, în special cei cu obezitate viscerală, au în general creșteri ușoare până la moderate ale activității reninei plasmatice (PRA), angiotensinogenului, activității ACE, Ang II și aldosteronului. [167] Activarea RAAS are loc în ciuda retenției de sodiu și a hipertensiunii care în mod normal suprimă formarea Ang II. Comprimarea rinichilor și creșterea activării SNS contribuie probabil la creșterea secreției de renină.

Unele studii sugerează, de asemenea, un rol pentru un RAAS local în țesutul adipos. [168] Angiotensinogenul este produs în adipocite, dar importanța țesutului adipos ca sursă de formare a Ang II este încă neclară. Nu au existat studii, din cunoștințele noastre, care să demonstreze direct că angiotensinogenul specific adipocitelor sau Ang II au o influență majoră asupra reglării TA în obezitate.

Ang II crește reabsorbția sodiului în hipertensiunea obezității

Un rol important pentru Ang II în stimularea reabsorbției renale de sodiu în hipertensiunea obezității este susținut de studiile care demonstrează că ARB sau inhibitorii ECA atenuează retenția de sodiu, extinderea volumului și creșterea TA la rozătoarele și câinii obezi hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi. [169.170] La șobolanii Zucker obezi există o sensibilitate crescută la efectele BP ale Ang II și ARB scade BP într-o măsură mai mare decât la șobolanii slabi, în ciuda PRA mai scăzută. [171]

Deși studiile clinice mai mici au demonstrat că ARB, inhibitorii de renină sau inhibitorii ECA sunt eficienți în reducerea tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi obezi, [172-174.] nu au existat studii clinice la scară largă care să compare eficacitatea blocanților RAAS la pacienții obezi și hipertensivi slabi.

Activarea RAAS contribuie la afectarea rinichilor la subiecții obezi prin creșterea TA și prin efecte intrarenale. Constricția arteriolelor eferente prin exacerbarea Ang II combătează creșterea presiunii hidrostatice glomerulare cauzată de hipertensiunea arterială sistemică. Inhibitorii ECA sau BRA încetinesc progresia CKD la pacienții obezi cu diabet zaharat de tip II. [175.176] Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea blocanților RAAS în comparație cu alți agenți antihipertensivi în tratarea hipertensiunii arteriale și reducerea riscului de leziuni renale la subiecții obezi și nediabetici.

Activarea receptorilor mineralocorticoizi mărește reabsorbția sodiului în hipertensiunea obezității

Blocarea MR cu spironolactonă sau eplerenonă oferă un instrument terapeutic important pentru scăderea TA și atenuarea leziunilor organului țintă în hipertensiunea obezității. La câinii obezi, de exemplu, antagonismul MR a atenuat semnificativ retenția de sodiu, hipertensiunea și hiperfiltrarea glomerulară. DL

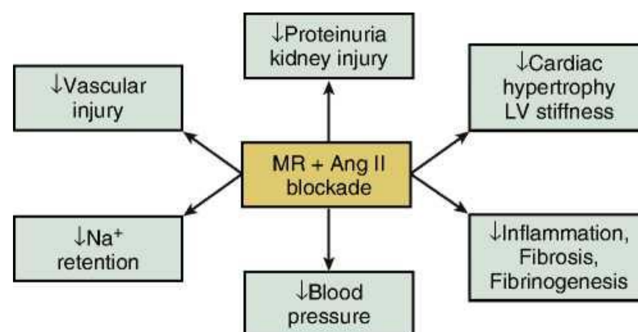
blocarea a oferit beneficii antihipertensive la pacienții obezi rezistenți la tratament, deși nu a existat o corelație între nivelurile plasmatice de aldosteron și răspunsurile TA [60,64,177] ; Reducerile TA după antagonismul MR au avut loc în ciuda terapiei concomitente cu inhibitori ai ECA sau ARB, sugerând că activarea MR în obezitate poate apărea independent de stimularea mediată de Ang II a secreției de aldosteron. [64] De fapt, blocarea combinată a receptorilor MR și Ang II poate fi deosebit de eficientă în reducerea TA și prevenirea leziunilor organului țintă la subiecții obezi (Fig. 5.9) , deși nici un studiu clinic controlat randomizat amplu nu a oferit un sprijin definitiv pentru această abordare terapeutică.

De ce blocarea RM este atât de eficientă în scăderea TA în obezitate, în ciuda creșterilor ușoare sau chiar scăderilor ușoare ale aldosteronului plasmatic este încă neclar. O explicație este că obezitatea crește sensibilitatea la activarea MR mediată de aldosteron din cauza abundenței crescute a subunității α a ENaC în rinichi. [178] Obezitatea poate crește, de asemenea, expresia celulelor epiteliale tubulare renale a Rac1, un membru mic al proteinei care leagă GTP-ul din familia Rho a GTPazelor care activează transducția semnalului MR. [64] Cortizolul glucocorticoid poate contribui, de asemenea, la activarea MR în obezitate. Capacitatea cortizolului de a activa RM poate fi influențată de starea redox intracelulară, stresul oxidativ crescut având ca rezultat o activare crescută a MR de către cortizol. [179] Cu toate acestea, importanța acestor mecanisme este neclară și sunt necesare studii suplimentare pentru a determina mecanismele prin care blocarea MR scade TA în hipertensiunea obezității.

Activarea sistemului nervos simpatic contribuie la hipertensiunea indusă de obezitate

Studiile efectuate pe animale de experiment și pe oameni indică faptul că creșterea activității SNS contribuie la hipertensiunea obezității. [11.180] (1) Activitatea SNS, evaluată prin înregistrări directe ale activității nervoase simpatice musculare (MSNA) sau deversări renale sau epinefrine, este crescută la subiecții hipertensivi obezi; (2) administrarea blocanților α / β -adrenergici sau a clonidinei, care stimulează receptorii centrali α -2 adrenergici și reduce activitatea SNS, previne cea mai mare parte a creșterii TA indusă de obezitate la animalele obeze și blocarea α / β -adrenergică reduce semnificativ TA ambulatorie la pacienții obezi decât la pacienții hipertensivi [slabi11,1581] ; și (3) denervarea renală (RDN) atenuează semnificativ retenția de sodiu și hipertensiunea la animalele obeze și la pacienții obezi cu hipertensiune rezistentă. [68,73,80]

Au fost sugerați mai mulți mediatori ai activării SNS în obezitate, inclusiv: (1) afectarea reflexelor baroreceptoare; (2) activarea reflexelor mediate de chemoreceptori asociate cu apneea în somn și hipoxia intermitentă; (3) hiperinsulinemie;



SMOCHIN. 5.9 Blocarea combinată a receptorilor mineralocorticoizi (MR) (cu spironolactonă sau eplerenonă) și Ang II (cu blocante ale receptorilor Ang II sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei) poate fi deosebit de eficientă în reducerea tensiunii arteriale și prevenirea leziunilor organului țintă la subiecții obezi, rezistenți la tratament. Efectele adverse ale antagonismului MR la unii pacienți includ ginecomastie (~ 6%), hiperkaliemie (~ 4%, K plasmatic $^{+}$ > 5,5 mmol/L, deși pacienții diabetici pot avea o prevalență mai mare) și hiponatremie (~ 1%, Na+ plasmatic < 130 mmol/L). [205] *LV* , ventriculul stâng.

(4) Ang II; (5) citokine eliberate din adipocite cum ar fi leptina, factorul de necroză tumorală -a (TNF -a) și interleukina-6 (IL-6); și (6) calea SNC proopiomelanocortin (POMC). Am discutat mai devreme în capitolul potențialului rol al baroreflexelor afectate și al activării chemoreceptorilor periferici. Deși rolul multora dintre acești factori este încă incert, leptina secretată de adipocite și calea SNC POMC pare să medieze cel puțin o parte din activarea SNS indusă de obezitate și hipertensiunea arterială. [180.183-185]

Leptina poate lega adipozitatea crescută cu activarea sistemului nervos simpatic

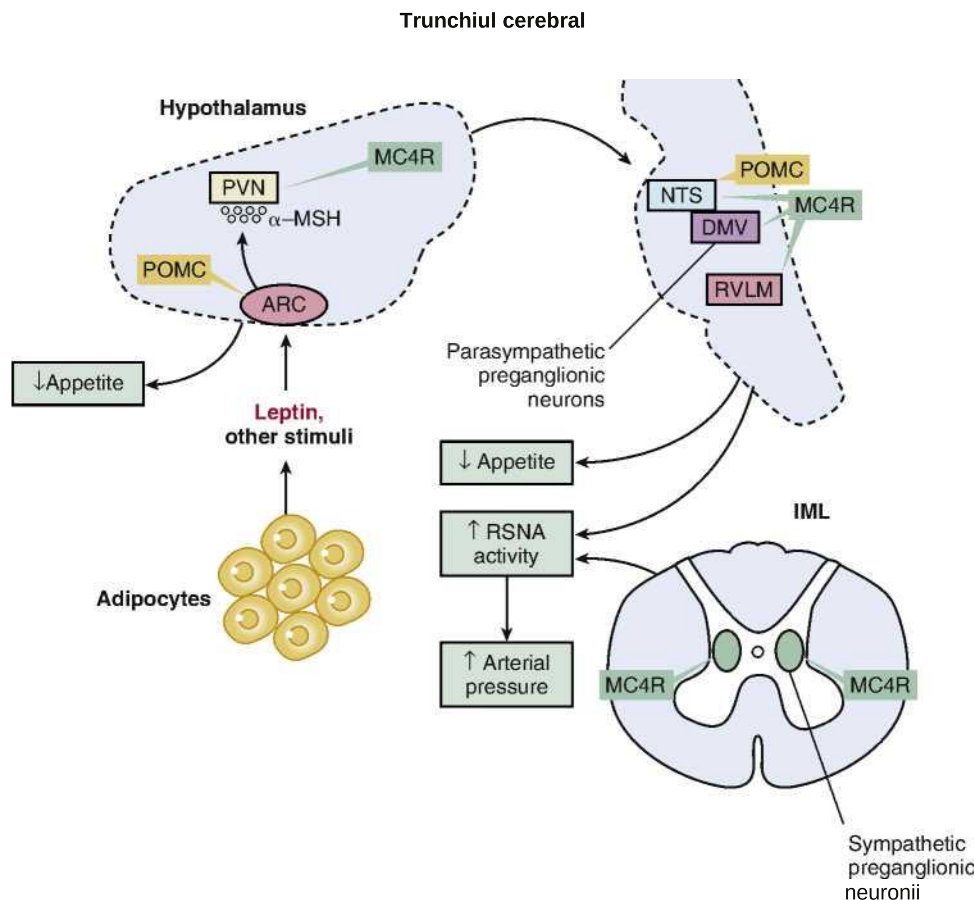
Leptina este o peptidă citokină eliberată din adipocite proporțional cu gradul de adipozitate. Există o asociere pozitivă între concentrația plasmatică a leptinei și activitatea MSNA, iar administrarea acută de leptine la rozătoare crește activitatea SNS în diferite țesuturi, inclusiv rinichi. [180] Hiperleptinemia acută crește, de asemenea, MSNA la om. [186] Creșterile cronice ale leptinei plasmatice, comparabile cu cele întâlnite în obezitatea severă, determină creșteri susținute ale TA și ale FC la rozătoare. [187] Creșterile TA mediate de leptină apar treptat pe parcursul mai multor zile, în concordanță cu creșteri modeste ale activității SNS, care nu sunt suficiente pentru a provoca vasoconstricție direct, dar suficiente pentru a crește reabsorbția renală de sodiu. Efectele BP ale leptinei au fost complet abolite prin blocarea combinată a receptorilor α / β -adrenergici și îmbunătățite prin blocarea NO. [181.188] Astfel, nivelurile fiziologice ale leptinei pot crește TA prin activarea SNS și aceste efecte sunt exacerbate atunci când NU există deficiență, care apare adesea la subiecții obezi cu disfuncție endotelială.

Un rol al leptinei endogene în hipertensiunea obezității este susținut de constatarea că administrarea unui antagonist al receptorului de leptine a redus activitatea TA și SNS renală la iepurii obezi hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi. [189] De asemenea, copiii obezi cu mutații ale genei leptinei au TA normală, în ciuda obezității morbide cu debut precoce și a multor alte caracteristici ale sindromului metabolic, inclusiv rezistență severă la insulină, hiperinsulinemie și hiperlipidemie. [190] Aceste observații sugerează că efectele funcționale ale leptinei pot fi critice în legarea obezității cu activarea SNS și hipertensiunea arterială.

Calea proopiomelanocortină a sistemului nervos central poate contribui la activarea sistemului nervos simpatic în obezitate

Calea SNC POMC reglează apetitul, consumul de energie și greutatea corporală. [191] Neuronii care exprimă POMC din hipotalamus și trunchiul cerebral eliberează hormonul stimulator al melanocitelor (α -MSH), un agonist pentru receptorii melanocortinei 4 (MC4R) (Fig. 5.10) . Pe lângă reglarea echilibrului energetic, sistemul CNS POMC-MC4R poate contribui la activarea SNS indusă de obezitate și la hipertensiune arterială. Activarea farmacologică cronică a SNC MC4R crește TA, reducând în același timp apetitul și greutatea corporală la rozătoare și la oameni. [192-194] În schimb, blocarea SNC MC4R crește aportul de alimente și provoacă creștere rapidă în greutate, dar reduce mai degrabă decât crește TA. [195.196] Efectele de scădere a tensiunii arteriale ale antagonismului MC4R sunt pronunțate în special în SHR, un model genetic de hipertensiune arterială caracterizat prin creșterea activității SNS. [195]

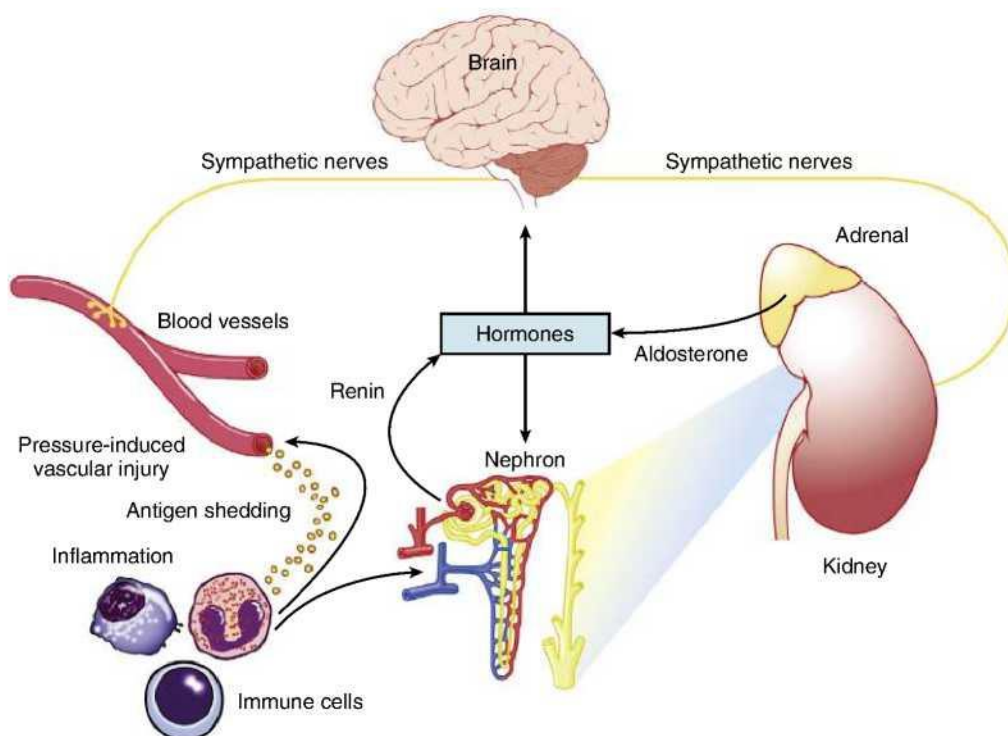
Prevalența hipertensiunii arteriale este mai mică la oamenii cu deficiență de MC4R în comparație cu subiecții de control, în ciuda faptului că sunt severe



SMOCHIN. 5.10 Semnalizarea leptinei-melanocortină în hipotalamus și trunchi cerebral reglează diferențial apetitul, activitatea nervului simpatic renal (RSNA) și presiunea arterială. Activarea receptorului leptinei în neuronii proopiomelanocortin (POMC) determină eliberarea hormonului de stimulare a α- melanocitelor (α -MSH) care stimulează receptorii melanocortinei 4 (MC4R) în neuronii de ordinul doi ai hipotalamusului, trunchiului cerebral și nucleului intermediolateral al măduvei spinării (IML). *ARC,* Arcuate; *DMV,* nucleul motor dorsal al vagului; *IML,* coloana celulară interme diolaterală ; *NTS,* nucleus tractus solitaries; *PVN,* paraventricular; *RVLM,* medula ventrolaterală rostrală.



P



SMOCHIN. 5.11 Tensiunea arterială (TA) pe termen lung este reglată de o serie complexă de factori intrarenali și extrarenali (de exemplu, sistemul neuronal, hormonal și imunitar). Hipertensiunea cronică apare atunci când unul sau mai mulți dintre acești factori afectează capacitatea rinichilor de a excreta sodiu și apă și resetează presiunea natriureza la o TA mai mare. Această resetare poate apărea ca urmare a creșterilor inițiale ale reabsorbției tubulare sau a efectelor asupra vaselor de sânge renale care reduc rata de filtrare glomerulară (RFG). După ce se stabilește hipertensiunea arterială, multe dintre aceste anomalii renale pot fi ascunse de creșterea TA care readuce RFG și reabsorbția tubulară la normal. Unele dintre aceste căi sunt ținte ale terapiilor antihipertensive actuale, dar cercetările descoperă noi căi, inclusiv mecanisme imunitare și inflamatorii, [206] care influențează și funcția rinichilor și controlul TA și sunt discutate în alte capitole ale acestei cărți.

obezitatea și tulburările metabolice asociate. [194.197] Mai mult, o cale intactă CNS-POMC este necesară pentru ca leptina să crească TA. La șoarecii cu receptori de leptine șterși în mod specific în neuronii POMC, efectele hipertensive ale leptinei au fost complet eliminate. [198] Astfel, la oameni și rozătoare, activarea cronică a MC4R crește BP și un sistem funcțional POMC-MC4R pare a fi necesar pentru obezitate și hiperleptinemie pentru a crește activitatea SNS și BP.

Leziunea cronică a rinichilor amplifică impactul obezității asupra hipertensiunii arteriale

Impactul obezității asupra IRC este clar când se consideră că diabetul de tip II și hipertensiunea arterială, ambele strâns asociate cu obezitatea, reprezintă mai mult de 70% din boala renală în stadiu terminal (IRST). De asemenea, creșterea rapidă a CKD în ultimele trei decenii a fost paralelă cu creșterea obezității și există dovezi că obezitatea poate fi un factor de risc independent pentru CKD, dincolo de efectele sale de a provoca hipertensiune arterială și diabet. [161] La 6500 de participanți nediabetici, creșterea IMC și a circumferinței taliei au fost asociate cu RFG estimat redus (eGFR) și creșterea IRC. [199] Într-o analiză retrospectivă a 320.252 de adulți urmăriți timp de 15 până la 35 de ani, rata IRST a crescut treptat pe măsură ce IMC a crescut și această relație a rămas după ajustarea pentru TA, diabet, fumat, vârstă și alte câteva variabile. [200]

La începutul dezvoltării obezității, există adesea fibroză interstițială, microalbuminurie sau proteinurie, extinderea matricei mezangiale, glomerulomegalie, scleroză glomerulară segmentară focală și tulburare podocitară asociată cu hiperfiltrarea glomerulară. [201-203] Pe măsură ce hipertensiunea obezității și anomaliile metabolice sunt susținute, hiperfiltrarea glomerulară scade și poate fi înlocuită cu scăderea RFG asociată cu pierderea nefronului. [161] Odată cu pierderea nefronului, crește sensibilitatea la sare a TA. [4] Obezitatea, de asemenea, agravează

efectele nocive ale altor injurii renale primare, inclusiv nefrectomia unilaterală, transplantul de rinichi, agenezia renală unilaterală și nefropatia IgA. [202]

Mecanismele prin care obezitatea provoacă leziuni renale, pe lângă hipertensiune arterială și diabet, sunt încă neclare și depășesc domeniul de aplicare al acestei revizuiri. Cu toate acestea, au fost propuși mai mulți factori, inclusiv inflamația, disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ, dislipidemia și „lipotoxicitatea" cauzată de infiltrarea grăsimilor în și în jurul rinichilor. [202] Indiferent de mecanismele implicate, este probabil ca scăderea treptată a funcției renale să contribuie la hipertensiunea rezistentă la tratament la subiecții supraponderali sau obezi. [204]

REZUMAT ȘI PERSPECTIVE

Deși hipertensiunea cronică este o tulburare eterogenă, disfuncția rinichilor și natriureza presiunii renale afectate au fost găsite în toate formele de hipertensiune experimentală și umană studiate până acum. Disfuncția rinichilor poate fi cauzată de o interacțiune complexă a factorilor genetici și de mediu care influențează sistemele intrarenal, neurohormonal, imunitar și inflamator (Fig. 5.11) . În multe cazuri, funcția anormală a rinichilor este ascunsă de modificări compensatorii care permit rinichilor să mențină echilibrul de sare și apă, deși la BP mai mari. Disfuncția vasculară poate apărea concomitent sau secundar creșterii TA, dar nu s-a demonstrat că creșterile rezistenței vasculare nonrenale cauzează hipertensiune cronică, cu excepția cazului în care natriureza de presiune renală este, de asemenea, afectată.

Deși există multe cauze diferite ale hipertensiunii arteriale secundare asociate cu leziuni renale, ischemie renală sau tulburări SNS/endocrine, acestea sunt responsabile pentru mai puțin de 10% din hipertensiunea umană. Dovezile actuale sugerează că supraponderalitatea și obezitatea pot reprezenta până la 65% până la 75% din riscul de creștere a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială primară, deși alți factori, cum ar fi aportul ridicat de sare,

stilul de viață sedentar și predispoziția genetică pot agrava impactul creșterii în greutate în exces asupra TA. Mediatorii funcției anormale a rinichilor și creșterea TA la subiecții obezi sunt complecși și includ compresia fizică a rinichilor de către grăsimea din rinichi și din jurul acestora, activarea RAAS și creșterea activității SNS. Odată cu obezitatea prelungită și dezvoltarea leziunilor de organ, în special a leziunilor renale, hipertensiunea devine mai dificil de controlat, necesitând adesea mai multe medicamente antihipertensive și tratamentul altor factori de risc, inclusiv dislipidemie, rezistență la insulină și diabet și inflamație. Cu excepția cazului în care sunt dezvoltate medicamente anti-obezitate eficiente, impactul obezității asupra hipertensiunii și a tulburărilor cardiorenale și metabolice asociate este probabil să devină și mai important în viitor, pe măsură ce prevalența obezității continuă să crească.

Referințe

1. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J III și colab. Incidența și precursorii hipertensiunii la adulții tineri: studiul Framingham Offspring. *Anterior Med* . 1987;16:235-251.
2. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Hipertensiunea indusă de obezitate: interacțiunea mecanismelor neuroumorale și renale. *Circ Res* . 2015;116:991-1006.
3. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al. Hipertensiunea arterială: fiziologie și fiziopatologie. *Compr Physiol* . 2012;2:2393-2442.
4. Sala JE. Disfuncția renală, mai degrabă decât disfuncția vasculară nonrenală, mediază hipertensiunea indusă de sare. *Circulația* . 2016;133:894-906.
5. Cowley AW Jr.. Conceptul de autoreglare a fluxului sanguin total și rolul său în hipertensiune arterială . *Am J Med* . 1980;68:906-916.
6. Carlstrom M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Autoreglare renală în sănătate și boală. *Physiol* Rev. 2015;95:405-511.
7. Coleman TG, Hall JE. Hemodinamica sistemică și reglarea fluxului sanguin regional. În Izzo JL Jr., Sica DA, Black HC, eds. *Primer pentru hipertensiune arterială* . Washington, DC, Asociația Americană a Inimii; 2008:129-132.
8. Linz P, Santoro D, Renz W, et al. Sodiul pielii măsurat cu ^{23}Na RMN la 7,0 T. *RMN Biomed* . 2015;28:54-62.
9. Kotchen TA, Cowley AW Jr., Frohlich ED. Sarea în sănătate și boală — un echilibru delicat. *N Engl J Med* . 2013;368:1229-1237.
10. Averina VA, Othmer HG, Fink GD și colab. Un model matematic al hipertensiunii sensibile la sare : ipoteza neurogenă. *J Physiol* . 2015;593:3065-3075.
11. Sala JE. Rinichi, hipertensiune arterială și obezitate. *Hipertensiune arterială* . 2003;41:625-633.
12. Guyton AC. Mecanismul surprinzător de lichid de rinichi pentru controlul presiunii — câștigul său infinit! *Hipertensiune arterială* . 1990;16:725-730.
13. Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, et al. Natriureza de presiune anormală. O cauză sau o consecință a hipertensiunii arteriale? *Hipertensiune arterială* . 1990;15:547-559.
14. Mizelle HL, Montani JP, Hester RL, et al. Rolul natriurezei de presiune în controlul pe termen lung al excreției electroliților renali. *Hipertensiune arterială* . 1993;22:102-110.
15. Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr., et al. Rolul hemodinamicii renale și al presiunii arteriale în „scăparea" aldosteronului. *Hipertensiune arterială* . 1984;6:I183-I192.
16. Hall JE, Granger JP, Hester RL și colab. Mecanisme de evadare din retenția de sodiu în timpul hipertensiunii angiotensinei II. *Am J Physiol* . 1984;246:F627-F634.
17. Hall JE, Montani JP, Woods LL, et al. Evadarea renală de la vasopresină: rolul diurezei de presiune. *Am J Physiol* . 1986;250:F907-F916.
18. Hall JE, Mizelle HL, Woods LL, et al. Natriureza de presiune și controlul presiunii arteriale în timpul perfuziei cronice de norepinefrină. *J Hipertens* . 1988;6:723-731.
19. Woods LL, Mizelle HL, Hall JE. Controlul excreției de sodiu în hipertensiunea NE-ACTH: rolul natriurezei de presiune. *Am J Physiol* . 1988;255:R894-R900.
20. Brands MW, Hall JE. Presiunea de perfuzie renală este un determinant important al excreției de sodiu și calciu în hipertensiunea DOC-sare. *Sunt J hipertens* . 1998;11:1199-1207.
21. Cowley AW Jr.. Controlul pe termen lung al tensiunii arteriale. *Physiol* Rev. 1992;72:231-300.
22. Guyton AC. *Presiunea arterială și hipertensiunea arterială: fiziologia circulației III* . Philadelphia, WB Saunders; 1980:1-564.
23. Schrier RW, Howard RL. Ipoteza unificatoare a reglării sodiului și apei în sănătate și boală. *Hipertensiune arterială* . 1991;18:III164-III168.
24. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, et al. Importanța reducerii sodiului la nivelul populației ca mijloc de prevenire a bolilor cardiovasculare și a accidentului vascular cerebral: un apel la acțiune din partea Asociației Americane a Inimii. *Circulația* . 2011;123:1138-1143.
25. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodiul, tensiunea arterială și bolile cardiovasculare : dovezi suplimentare care susțin recomandările Asociației Americane de Inimă privind reducerea sodiului. *Circulația* . 2012;126:2880-2889.
26. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, et al. Efectul aportului ridicat și scăzut de sodiu asupra tensiunii arteriale și a altor variabile asociate la subiecții umani cu hipertensiune idiopatică . *Am J Med* . 1978;64:193-198.
27. Rossier BC, Staub O, Hummler E. Disecția genetică a transportului de sodiu și potasiu de-a lungul nefronului distal sensibil la aldosteron: importanță în controlul tensiunii arteriale și hipertensiunii arteriale. *FEBS Lett* . 2013;587:1929-1941.
28. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Mecanismele moleculare ale hipertensiunii umane. *Celula* . 2001;104:545-556.
29. Langston JB, Guyton AC, Douglas BH și colab. Efectul modificărilor aportului de sare asupra presiunii arteriale și a funcției renale la câinii parțial nefrectomizați. *Circ Res* . 1963;12:508-512.
30. Koomans HA, Roos JC, Boer P, et al. Sensibilitatea la sare a tensiunii arteriale în insuficiența renală cronică. Dovezi pentru controlul renal al distribuției fluidelor corporale la om. *Hipertensiune arterială* . 1982;4:190-197.
31. Johnson RJ, Lanaspa MA, Gabriela Sanchez-Lozada L, et al. Descoperirea hipertensiunii arteriale : viziuni în evoluție asupra rolului rinichilor și subiecte actuale fierbinți. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2015;308:F167-F178.
32. Sala JE. Controlul excreției de sodiu de către angiotensina II: mecanisme intrarenale și reglarea tensiunii arteriale. *Am J Physiol* . 1986;250:R960-R972.
33. Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr., et al. Tensiunea arterială și funcția renală în timpul modificărilor cronice ale aportului de sodiu: rolul angiotensinei. *Am J Physiol* . 1980;239:F271-F280.
34. Kohan DE. Rolul colectării endotelinei ductului în controlul funcției renale și al tensiunii arteriale . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2013;305:R659-R668.
35. Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, et al. Reglarea tensiunii arteriale și a homeostaziei sării de către endotelină. *Physiol* Rev. 2011;91:1-77.
36. Ge Y, Bagnall A, Stricklett PK și colab. Colectarea knockout-ului specific canalului al receptorului endotelinei B cauzează hipertensiune arterială și retenție de sodiu. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2006;291:F1274-F1280.
37. Ge Y, Bagnall A, Stricklett PK și colab. Knockout-ul combinat al receptorilor de endotelină A și B a canalului colector determină hipertensiune arterială și retenție de sodiu. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2008;295:F1635-F1640.
38. Ahn D, Ge Y, Stricklett PK și colab. Colectarea knockout-ului specific de conductă a endotelinei-1 cauzează hipertensiune arterială și retenție de sodiu. *J Clin Invest* . 2004;114:504-511.
39. Speed JS, Heimlich JB, Hyndman KA și colab. Endotelina-1 ca un regulator principal al homeostaziei Na+ în întregul corp. *FASEB J* . 2015.
40. Hoorn EJ, Nelson JH, McCormick JA, et al. Rețeaua de kinaze WNK care reglează sodiul, potasiul și tensiunea arterială. *J Am Soc Nephrol* . 2011;22:605-614.
41. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Scurt raport: sindromul Liddle revăzut - o tulburare de reabsorbție a sodiului în tubul distal. *N Engl J Med* . 1994;330:178-181.
42. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11beta-hidroxisteroid dehidrogenaze: intracelulare gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol* Rev. 2013;93:1139-1206.
43. Palermo M, Cossu M, Shackleton CH. Vindecarea excesului aparent de mineralocorticoizi prin - transplant de rinichi. *N Engl J Med* . 1998;339:1787-1788.
44. Khattab AM, Shackleton CH, Hughes BA, et al. Remiterea hipertensiunii arteriale și a anomaliilor electrolitice în urma transplantului renal la un pacient cu exces aparent de mineralocorticoizi bine documentate pe parcursul copilăriei. *J Pediatr Endocrinol Metab* . 2014;27:17-21.
45. Sala JE. Funcția renală în hipertensiune arterială cu un singur rinichi, cu un singur clip și hipertensiune arterială esențială cu renină scăzută. *Sunt J hipertens* . 1991;4:523S-533S.
46. Toka O, Tank J, Schachterle C, et al. Efectele clinice ale mutațiilor fosfodiesterazei 3A în hipertensiunea moștenită cu brahidactilie. *Hipertensiune arterială* . 2015;66:800-808.
47. Schuster H, Toka O, Toka HR și colab. Un studiu de medicație încrucișată pentru pacienții cu hipertensiune arterială autosomal-dominantă cu brahidactilie. *Rinichi Int* . 1998;53:167-172.
48. Jordan J, Toka HR, Heusser K, et al. Baroreflex-tampon sever afectat la pacienții cu hipertensiune monogenă și contact neurovascular. *Circulația* . 2000;102:2611-2618.
49. Weinberger MH. Sensibilitatea la sare a tensiunii arteriale la oameni. *Hipertensiune arterială* . 1996;27:481-490.
50. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE și colab. Sensibilitatea la sare, presiunea pulsului și moartea la oamenii normali și hipertensivi. *Hipertensiune arterială* . 2001;37:429-432.
51. Hall JE, Guyton AC, Brands MW. Reglarea presiune-volum în hipertensiune arterială. *Kidney Int Suppl* . 1996;55:S35-S41.
52. Campese VM. Sensibilitatea la sare în hipertensiune arterială. Implicații renale și cardiovasculare. *Hipertensiune arterială* . 1994;23:531-550.
53. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensina II și reglarea presiunii arteriale pe termen lung: dominanța predominantă a rinichiului. *J Am Soc Nephrol* . 1999;10(Suppl 12):S258-S265.
54. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Rolul receptorului de angiotensină de tip 2 în reglarea tensiunii arteriale și a funcției renale. *Hipertensiune arterială* . 2000;35:155-163.
55. Crowley SD, Coffman TM. Rolul inextricabil al rinichilor în hipertensiune arterială. *J Clin Invest* . 2014;124:2341-2347.
56. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ și colab. Angiotensina II provoacă hipertensiune arterială și hipertrofie cardiacă prin receptorii săi din rinichi. *Proc Natl Acad Sci USA* . 2006;103:17985-17990.
57. Eng E, Veniant M, Floege J, et al. Modificări proliferative și fenotipice renale la șobolani cu hipertensiune Goldblatt cu doi rinichi și un singur clip. *Sunt J hipertens* . 1994;7:177-185.
58. Rossier BC, Baker ME, Studer RA. Transportul epitelial de sodiu și controlul acestuia prin aldoste rone: povestea mediului nostru intern revăzută. *Physiol* Rev. 2015;95:297-340.
59. Finantator JW. Acțiunile nongenomice ale aldosteronului. Endocr *Rev.* 2005;26:313-321.
60. Calhoun DA. Hiperaldosteronismul ca o cauză comună a hipertensiunii arteriale rezistente. *Annu Rev Med* . 2013;64:233-247.
61. de SF, Muxfeldt E, Fiszman R, et al. Eficacitatea terapiei cu spironolactonă la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă adevărată. *Hipertensiune arterială* . 2010;55:147-152.
62. Ferrario CM, Schiffrin EL. Rolul antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi în boala cardiovasculă. *Circ Res* . 2015;116:206-213.
63. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactonă versus placebo, bisopro lol și doxazosin pentru a determina tratamentul optim pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente (PATHWAY-2): un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. *Lancet* . 2015;386:2059-2068.
64. Fujita T. Mecanismul hipertensiunii sensibile la sare: accent pe sistemele nervoase suprarenale și simpatice. *J Am Soc Nephrol* . 2014;25:1148-1155.
65. Grassi G, Mark A, Esler M. Alterările sistemului nervos simpatic în hipertensiunea umană . *Circ Res* . 2015;116:976-990.
66. DiBona GF. Sistemul nervos simpatic și hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:556-560.
67. DiBona GF. Fiziologia în perspectivă: înțelepciunea corpului. Controlul neuronal al rinichilor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2005;289:R633-R641.
68. Hering D, Marusic P, Walton AS, et al. Reducerea susținută simpatică și a tensiunii arteriale la 1 an după denervarea renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:118-124.
69. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA și colab. Denervarea renală percutanată la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament: raportul final de 3 ani al studiului Symplicity HTN-1. *Lancet* . 2014;383:622-629.
70. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. Un studiu controlat de denervare renală pentru - hipertensiune arterială rezistentă. *N Engl J Med* . 2014;370:1393-1401.
71. Iliescu R, Lohmeier TE, Tudorancea I, et al. Denervarea renală pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: revizuire și perspectivă clinică. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2015;309:F583-F594.
72. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictorii răspunsului tensiunii arteriale în studiul SYMPLICITY HTN-3. *Eur Heart J* . 2015;36:219-227.
73. Henegar JR, Zhang Y, Rama RD, și colab. Denervarea renală cu radiofrecvență pe bază de cateter scade tensiunea arterială la câinii hipertensivi obezi. *Sunt J hipertens* . 2014;27:1285-1292.
74. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, și colab. Denervarea simpatică renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: un studiu de cohortă multicentric privind siguranța și dovada principiului. *Lancet* . 2009;373:1275-1281.
75. Henegar JR, Zhang Y, Hata C și colab. Denervarea renală cu radiofrecvență pe bază de cateter: efectele locației asupra norepinefrinei renale. *Sunt J hipertens* . 2015;28:909-914.
76. Mulder J, Hokfelt T, Knuepfer MM, et al. Nervii senzitivi și simpatici renali reinner vad rinichiul într-un mod similar dependent de timp după denervarea renală la șobolani. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2013;304:R675-R682.
77. Malpas SC. Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic și rolul său în dezvoltarea bolilor cardiovasculare. *Physiol* Rev. 2010;90:513-557.
78. Lohmeier TE, Iliescu R. Baroreflexul ca regulator pe termen lung al presiunii arteriale. *Fiziologie (Bethesda)* . 2015;30:148-158.
79. Osborn JW, Provo BJ. Hipertensiune arterială dependentă de sare la șobolanul denervat sinoaortic. *Hipertensiune arterială* . 1992;19:658-662.
80. Lohmeier TE, Iliescu R, Liu B, et al. Simpatoinhibarea sistemică și renală specifică în hipertensiunea obezității. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:331-338.

81. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, et al. Efectele stimulării cronice a baroreceptorilor asupra reglării cardiovasculare autonome la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente . *Hipertensiune arterială* . 2009;54:530-536.
82. Orfila C, Damase-Michel C, Lepert JC, et al. Modificări morfologice renale după denervarea sinoaortică la câini. *Hipertensiune arterială* . 1993;21:758-766.
83. Van Vliet BN, Hu L, Scott T și colab. Hipertrofia cardiacă și tensiunea arterială telemetrică 6 săptămâni după denervarea baroreceptorilor la șobolanii normotensivi. *Am J Physiol* . 1996;271:R1759-R1769.
84. Guyenet PG. Reglarea respirației și a fluxurilor autonome de către chemoreceptori. *Compr Physiol* . 2014;4:1511-1562.
85. McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB, et al. Corpul carotidian ca țintă terapeutică presupusă pentru tratamentul hipertensiunii neurogene. *Nat Commun* . 2013;4:2395.
86. Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al. Corpul carotidian ca țintă terapeutică pentru tratamentul bolilor mediate simpatic. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:5-13.
87. Sinski M, Lewandowski J, Przybylski J, și colab. Activitatea tonică a chemoreceptorilor carotidian contribuie la creșterea impulsului simpatic în hipertensiunea esențială. *Hipertens Res* . 2012;35:487-491.
88. Oparil S, Schmieder RE. Noi abordări în tratamentul hipertensiunii arteriale. *Circ Res* . 2015;116:1074-1095.
89. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribuția activării chemoreflexului tonic la activitatea simpatică și tensiunea arterială la pacienții cu apnee obstructivă de somn. *Circulația* . 1998;97:943-945.
90. Verbraecken J, McNicholas WT. Mecanica respiratorie și controlul ventilației în sindromul over lap și hipoventilația obezității. *Respir Res* . 2013;14:132.
91. Salome CM, King GG, Berend N. Fiziologia obezității și efectele asupra funcției pulmonare. *J Appl Physiol* . (1985) 2010;(108):206-211.
92. Lohmeier TE, Iliescu R, Tudorancea I, et al. Interacțiuni cronice între receptorii barore carotidieni și chemoreceptorii în hipertensiunea obezității. *Hipertensiune arterială* . 2016;68:227-235.
93. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al. Rolul endotelinei-1 în hipertensiunea clinică: la 20 de ani. *Hipertensiune arterială* . 2008;52:452-459.
94. Granger JP, Abram S, Stec D, et al. Endotelina, rinichii și hipertensiunea arterială. *Curr Hypertens Rep* . 2006;8:298-303.
95. LaMarca BD, Alexander BT, Gilbert JS, et al. Fiziopatologia hipertensiunii arteriale ca răspuns la ischemia placentară în timpul sarcinii: un rol central al endotelinei? *Gend Med* . 2008;5(Supliment A):S133-S138.
96. Granger JP. Endotelina. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2003;285:R298-R301.
97. Ihara M, Noguchi K, Saeki T, et al. Profilele biologice ale antagoniștilor noi de endotelină foarte puternici selectivi pentru receptorul ETA. *Life Sci* . 1992;50:247-255.
98. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endotelina. *Pharmacol* Rev. 2016;68:357-418.
99. Kassab S, Novak J, Miller T, et al. Rolul endotelinei în mediarea hemodinamicii renale atenuate în hipertensiunea Dahl sensibilă la sare. *Hipertensiune arterială* . 1997;30:682-686.
100. Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN, et al. Expresie renală îmbunătățită a ARNm de preproendotelină în timpul hipertensiunii cronice cu angiotensină II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2001;280:R1388-R1392.
101. Ballew JR, Fink GD. Rolul receptorilor ET(A) în hipertensiunea experimentală indusă de ANG II la șobolani. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2001;281:R150-R154.
102. De MC, Pollock DM, Pollock JS. ET-1 derivat din endoteliu și dezvoltarea leziunii renale. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2015;309:R1071-R1073.
103. Kassab S, Miller MT, Novak J, et al. Antagonismul receptorului de endotelină A atenuează hipertensiunea și leziunile renale la șobolanii Dahl sensibili la sare. *Hipertensiune arterială* . 1998;31:397-402.
104. d'Uscio LV, Moreau P, Shaw S, et al. Efectele blocării cronice a receptorilor ETA în hipertensiunea indusă de angioten sin II. *Hipertensiune arterială* . 1997;29:435-441.
105. Lin H, Smith MJ Jr., Young DB. Rolul prostaglandinelor și oxidului nitric în efectul endotelinei-1 asupra hemodinamicii renale. *Hipertensiune arterială* . 1996;28:372-378.
106. Laffin LJ, Bakris GL. Antagonismul endotelinei și hipertensiunea arterială: o țintă în evoluție. *Semin Nefrol* . 2015;35:168-175.
107. Kohan DE. Sistemul endotelin medular renal controlează excreția de sodiu și apă și presiunea arterială sistemică. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2006;15:34-40.
108. Gariepy CE, Cass DT, Yanagisawa M. Mutația nulă a genei receptorului de endotelină de tip B în observarea șobolanilor letali provoacă megacolon aganglionar și culoarea blanii albe. *Proc Natl Acad Sci USA* . 1996;93:867-872.
109. Gariepy CE, Ohuchi T, Williams SC, et al. Hipertensiune arterială sensibilă la sare la șobolani cu deficit de receptor de endotelină B. *J Clin Invest* . 2000;105:925-933.
110. Pollock DM, Pollock JS. Dovezi pentru implicarea endotelinei în răspunsul la un nivel ridicat de sare. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2001;281:F144-F150.
111. Schneider MP, Ge Y, Pollock DM și colab. Colectarea endotelinei derivate din conducte reglează presiunea arterială și excreția de Na prin oxid nitric. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:1605-1610.
112. Plato CF, Pollock DM, Garvin JL. Endotelina inhibă fluxul gros de clorură a membrelor ascendente prin eliberarea de NO mediată de receptorul ET(B). *Am J Physiol Renal Physiol* . 2000;279:F326-F333.
113. Hocher B, Thone-Reineke C, Rohmeiss P, et al. Șoarecii transgenici endotelin-1 dezvoltă - glomeruloscleroză, fibroză interstițială și chisturi renale, dar nu și hipertensiune arterială. *J Clin Invest* . 1997;99:1380-1389.
114. Miyagawa K, Emoto N. Starea actuală a antagonismului receptorului de endotelină în hipertensiune arterială și hipertensiune pulmonară. *Ther Adv Cardiovasc Dis* . 2014;8:202-216.
115. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. Un antagonist selectiv al receptorilor de endotelină pentru a reduce tensiunea arterială la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament: un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. *Lancet* . 2009;374:1423-1431.
116. Ito S, Juncos LA, Nushiro N, et al. Factorul de relaxare derivat din endoteliu modulează acțiunea endotelinei în arteriolele aferente. *Hipertensiune arterială* . 1991;17:1052-1056.
117. Lerman A, Sandok EK, Hildebrand FL Jr., et al. Inhibarea factorului de relaxare derivat din endoteliu sporește vasoconstricția mediată de endotelină. *Circulația* . 1992;85:1894-1898.
118. Rapoport RM. Inhibarea oxidului nitric a eliberării endotelinei-1 în sistemul vascular: relevanța in vivo a constatărilor in vitro. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:908-914.
119. Cowley AW Jr., Mori T, Mattson D, și colab. Rolul producției renale de NO în reglarea fluxului sanguin medular. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2003;284:R1355-R1369. 2003.
120. Schnackenberg C, Patel AR, Kirchner KA, et al. Oxid nitric, rinichi și hipertensiune arterială. *Clin Exp Pharmacol Physiol* . 1997;24:600-606.
121. Ortiz PA, Garvin JL. Rolul oxidului nitric în reglarea transportului nefronului. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2002;282:F777-F784.
122. Lu Y, Wei J, Stec DE, et al. Macula Densa Oxid Nitric Synthase 1beta Protejează împotriva hipertensiunii sensibile la sare. *J Am Soc Nephrol* . 2016;27:2346-2356.
123. Granger JP, Alexander BT. Presiune-natriureză anormală în hipertensiune arterială: rolul oxidului nitric. *Acta Physiol Scand* . 2000;168:161-168.
124. Brown KE, Dhaun N, Goddard J, și colab. Rolul terapeutic potențial al inhibării fosfodiesterazei de tip 5 în hipertensiune arterială și boli renale cronice. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:5-11.
125. Sinha N, Dabla PK. Stresul oxidativ și antioxidanții în hipertensiune arterială - o revizuire curentă. *Curr Hypertens* Rev. 2015;11:132-142.
126. Hamza SM, Dyck JR. Stresul oxidativ sistemic și renal în patogeneza hipertensiunii arteriale : modularea controlului pe termen lung al tensiunii arteriale prin resveratrol. *Fata Physiol* . 2014;5:292.
127. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Hipertensiunea mediată de angiotensină II la șobolan crește producția de superoxid vascular prin activarea membranei NADH/NADPH oxidazei . Contribuție la alterarea tonusului vasomotor. *J Clin Invest* . 1996;97:1916-1923.
128. Cowley AW Jr., Abe M, Mori T, et al. Speciile reactive de oxigen ca determinanți importanți ai fluxului medular, excreției de sodiu și hipertensiunii arteriale. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2015;308:F179-F197.
129. Park JB, Touyz RM, Chen X și colab. Tratamentul cronic cu un mimetic de superoxid dismutază previne remodelarea vasculară și progresia hipertensiunii arteriale la șobolanii hipertensivi spontan, predispuși la accident vascular cerebral încărcat cu sare. *Sunt J hipertens* . 2002;15:78-84.
130. Tabet F, Savoia C, Schiffrin EL, et al. Reglarea diferențială a calciului prin peroxid de hidrogen și superoxid în celulele musculare netede vasculare de la șobolanii hipertensivi spontan. *J Cardiovasc Pharmacol* . 2004;44:200-208.
131. Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schonbein GW. Producția de peroxid de hidrogen în plasmă la subiecții hipertensivi și normotensivi cu risc genetic de hipertensiune arterială. *J Hipertens* . 1998;16:291-303.
132. Dikalov S, Griendling KK, Harrison DG. Măsurarea speciilor reactive de oxigen în studiile car diovasculare. *Hipertensiune arterială* . 2007;49:717-727.
133. Pechanova O, Simko F. Terapia antioxidantă cronică nu reușește să amelioreze hipertensiunea arterială: mecanisme potențiale în spate. *J Hypertens Suppl* . 2009;27:S32-S36.
134. Montezano AC, Touyz RM. Mecanismele moleculare ale hipertensiunii - specii reactive de oxigen și antioxidanți: o actualizare a științei de bază pentru clinician. *Can J Cardiol* . 2012;28:288-295.
135. Weseler AR, Bast A. Stresul oxidativ și funcția vasculară: implicații pentru tratamentele farmacologice. *Curr Hypertens Rep* . 2010;12:154-161.
136. Chen S, Ge Y, Si J, et al. Candesartanul suprimă inflamația renală cronică printr-o nouă acțiune antioxidantă independentă de blocarea AT1R. *Rinichi Int* . 2008;74:1128-1138.
137. Kupper N, Willemsen G, Riese H, și colab. Eritabilitatea tensiunii arteriale ambulatorie în timpul zilei într-un design dublu extins. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:80-85.
138. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Aspecte genetice și moleculare ale hipertensiunii arteriale . *Circ Res* . 2015;116:937-959.
139. Longini IM Jr., Higgins MW, Hinton PC și colab. Surse de mediu și genetice de agregare familială a tensiunii arteriale în Tecumseh, Michigan. *Am J Epidemiol* . 1984;120:131-144.
140. Cui J, Hopper JL, Harrap SB. Genele și mediul familial explică corelațiile dintre tensiunea arterială și indicele de masă corporală. *Hipertensiune arterială* . 2002;40:7-12.
141. Luft FC. Genetica moleculară a hipertensiunii umane. *J Hipertens* . 1998;16:1871-1878.
142. Luft FC. Geneticismul hipertensiunii arteriale esențiale. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:1155-1159.
143. Levy D, Ehret GB, Rice K și colab. Studiu de asociere la nivel de genom al tensiunii arteriale și hipertensiunii arteriale. *Nat Genet* . 2009;41:677-687.
144. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Studiul de asociere la nivelul genomului identifică opt loci asociați cu tensiunea arterială. *Nat Genet* . 2009;41:666-676.
145. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM și colab. Variantele genetice în căile noi influențează tensiunea arterială și riscul de boli cardiovasculare. *Natura* . 2011;478:103-109.
146. Cowley AW Jr., Nadeau JH, Baccarelli A, et al. Raportul Grupului de lucru al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge privind epigenetică și hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:899-905.
147. Feinberg AP, MD Fallin. Epigenetica la răscrucea dintre gene și mediu. *JAMA* . 2015;314:1129-1130.
148. Kotchen TA, Cowley AW Jr., Liang M. Introducerea hipertensiunii într-o nouă eră a medicinei de precizie. *JAMA* . 2016;315:343-344.
149. Organizația Mondială a Sănătății. Obezitate și excesul de greutate Fișă informativă N°311. http://www.who.i nt/mediacentre/factsheets/fs311/en/2014 .
150. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA — Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Date și statistici privind supraponderalitatea și obezitatea. www.cdc.gov/obesity/data/index.h tml ; 2014.
151. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK și colab. Prevalența obezității la copii și adulți în Statele Unite, 2011-2012. *JAMA* . 2014;311:806-814.
152. Jones DW, Kim JS, Andrew ME și colab. Indicele de masă corporală și tensiunea arterială la bărbații și femeile coreene: Sondajul național al tensiunii arteriale din Coreea. *J Hipertens* . 1994;12:1433-1437.
153. Jones DW, Miller ME, Wofford MR și colab. Efectul intervenției de slăbire asupra cerințelor de medicamente antihipertensive în studiul Tratamentul optim al hipertensiunii (HOT). *Sunt J hipertens* . 1999;12:1175-1180.
154. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Scădere în greutate pe termen lung și modificări ale tensiunii arteriale: rezultatele studiilor de prevenire a hipertensiunii, faza II. *Ann Intern Med* . 2001;134:1-11.
155. Hall JE, Crook ED, Jones DW și colab. Mecanisme ale bolilor cardiovasculare și renale asociate obezității. *Am J Med Sci* . 2002;324:127-137.
156. Tchernof A, Despres JP. Fiziopatologia obezității viscerale umane: o actualizare. *Physiol* Rev. 2013;93:359-404.
157. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, et al. Hipertensiune arterială indusă de obezitate. Funcția renală și hemodinamica sistemică. *Hipertensiune arterială* . 1993;22:292-299.
158. Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JG, et al. Obezitate și hipertensiune arterială esențială. Hemodinamica, volumul intravascular, excreția de sodiu și activitatea reninei plasmatice. *Arch Intern Med* . 1981;141:81-85.
159. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adipozitate, inflamație și aterogeneză. *Endocrinologie* . 2003;144:2195-2200.
160. Sala JE. Mecanisme de manipulare renală anormală a sodiului în hipertensiunea obezității. *Sunt J hipertens* . 1997;10:49S-55S.
161. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obezitate, hipertensiune arterială și boală cronică de rinichi. *Int J Nephrol Renovasc Dis* . 2014;7:75-88.
162. Sugerman H, Windsor A, Bessos M, et al. Presiunea intraabdominală, diametrul abdominal sagital și comorbiditatea obezității. *J Intern Med* . 1997;241:71-79.
163. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, et al. Relația dintre masa corporală și distribuția grăsimii cu hipertensiunea arterială incidentă: observații din studiul inimii de la Dallas. *J Am Coll Cardiol* . 2014;64:997-1002.
164. Chughtai HL, Morgan TM, Rocco M, et al. Grăsimea sinusurilor renale și controlul slab al tensiunii arteriale la persoanele de vârstă mijlocie și în vârstă cu risc de evenimente cardiovasculare. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:901-906.
165. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. Fiziopatologia hipertensiunii arteriale la pacienții cu obezitate. *Nat Rev Endocrinol* . 2014;10:364-376.
166. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F și colab. Sistemul renină-angiotensină: o țintă și care contribuie la dislipidemii, homeostazie alterată a glucozei și hipertensiune arterială a sindromului metabolic. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 2012;302:H1219-H1230.
167. Engeli S, Sharma AM. Sistemul renină-angiotensină și peptidele natriuretice în hipertensiunea asociată obezității. *J Mol Med* . 2001;79:21-29.

168. Marcus Y, Shefer G, Stern N. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron al țesutului adipos (RAAS) și progresia rezistenței la insulină. *Mol Cell Endocrinol* . 2013;378:1-14.
169. Boustany CM, Brown DR, Randall DC, et al. Antagonismul receptorilor AT1 inversează creșterea tensiunii arteriale asociată cu obezitatea indusă de dietă. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2005;289:R181-R186.
170. Robles RG, Villa E, Santirso R, et al. Efectele captoprilului asupra activității simpatice, metabolismului lipidelor și carbohidraților într-un model de hipertensiune indusă de obezitate la câini. *Sunt J hipertens* . 1993;6:1009-1015.
171. Alonso-Galicia M, Brands MW, Zappe DH, et al. Hipertensiunea arterială la șobolanii Zucker obezi. Rolul angiotensinei II și activitatea adrenergică. *Hipertensiune arterială* . 1996;28:1047-1054.
172. Dorresteijn JA, Schrover IM, Visseren FL, et al. Efectele diferențiate ale inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ale inhibării simpatoinhibării și ale terapiei diuretice asupra funcției endoteliale și tensiunii arteriale în hipertensiunea arterială legată de obezitate: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. *J Hipertens* . 2013;31:393-403.
173. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Efectele comparative ale candesartanului și hidroclorotiazidei asupra tensiunii arteriale, sensibilității la insulină și a impulsului simpatic la persoanele hipertensive obezi: rezultatele studiului CROSS. *J Hipertens* . 2003;21:1761-1769.
174. Reisin E, Weir MR, Falkner B și colab. Lisinopril versus hidroclorotiazidă la pacienții obezi hipertensivi: un studiu multicentric controlat cu placebo. Grupul de studiu Tratamentul Pacienților Obezi cu Hipertensiune (TROPHY). *Hipertensiune arterială* . 1997;30:140-145.
175. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR și colab. Efectul renoprotector al antagonistului receptor al angiotensinei irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. *N Engl J Med* . 2001;345:851-860.
176. Brenner BM, Cooper ME, de ZD, et al. Efectele losartanului asupra efectelor renale și cardiovasculare apar la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. *N Engl J Med* . 2001;345:861-869.
177. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Antagonismul aldosteronului atenuează hipertensiunea indusă de obezitate și hiperfiltrarea glomerulară. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:41-47.
178. Bickel CA, Verbalis JG, Knepper MA, et al. Creșterea abundenței Na-K-ATPazei renale, NCC și beta-ENaC la șobolanii Zucker obezi. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2001;281:F639-F648.
179. Finantator JW. Reconsiderarea rolurilor receptorului mineralocorticoid. *Hipertensiune arterială* . 2009;53:286-290.
180. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Hipertensiunea indusă de obezitate: rolul sistemului nervos simpatic, leptinei și melanocortinelor. *J Biol Chem* . 2010;285:17271-17276.
181. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, et al. Acțiunile cardiovasculare și renale cronice ale leptinei: rolul activității adrenergice. *Hipertensiune arterială* . 2002;39:496-501.
182. Wofford MR, Anderson DC Jr., Brown CA, et al. Efectul antihipertensiv al blocajului alfa și beta-adrenergic la subiecții obezi și hipertensivi slabi. *Sunt J hipertens* . 2001;14:694-698.
183. da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, et al. Sistemul melanocortinic al creierului, controlul simpatic și hipertensiunea obezității. *Fiziologie (Bethesda)* . 2014;29:196-202.
184. do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, et al. Controlul funcției metabolice și cardiovasculare prin calea melanocortinei leptinei-creier. *Viața IUBMB* . 2013;65:692-698.
185. da Silva AA, do Carmo JM, Hall JE. Rolul leptinei și melanocortinelor din sistemul nervos central în hipertensiunea obezității. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2013;22:135-140.
186. Machleidt F, Simon P, Krapalis AF, et al. Hiperleptinemia experimentală crește în mod acut activitatea nervilor simpatici vasoconstrictori la oamenii sănătoși. *J Clin Endocrinol Metab* . 2013;98:E491-E496.
187. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Perfuzia cronică de leptină crește presiunea arterială. *Hipertensiune arterială* . 1998;31:409-414.
188. Kuo JJ, Jones OB, Hall JE. Inhibarea sintezei NO îmbunătățește acțiunile cardiovasculare și renale cronice ale leptinei. *Hipertensiune arterială* . 2001;37:670-676.
189. Lim K, Burke SL, Head GA. Hipertensiunea arterială legată de obezitate și rolul insulinei și leptinei la iepurii hrăniți cu conținut ridicat de grăsimi. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:628-634.
190. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Deficiența leptinei umane cauzată de o mutație missense: multiple defecte endocrine, scăderea tonusului simpatic și disfuncția sistemului imunitar indică noi ținte pentru acțiunea leptinei, o rezistență centrală mai mare decât periferică la efectele leptinei și corectarea leptinei spontane. *J Clin Endocrinol Metab* . 1999;84:3686-3695.
191. Con RD. Studii asupra funcțiilor fiziologice ale sistemului melanocortinic. *Endocr* . 2006;27:736-749.
192. Kuo JJ, Silva AA, Hall JE. Receptorii hipotalamici de melanocortină și reglarea cronică a presiunii arteriale și a funcției renale. *Hipertensiune arterială* . 2003;41:768-774.
193. Kuo JJ, da Silva AA, Tallam LS, et al. Rolul activității adrenergice în răspunsurile presoare la activarea cronică a receptorului de melanocortină. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:370-375.
194. Greenfield JR. Semnalizarea melanocortinei și reglarea tensiunii arteriale în obezitatea umană. *J Neuroendocrinol* . 2011;23:186-193.
195. da Silva AA, do Carmo JM, Kanyicska B, et al. Activitatea sistemului melanocortinic endogen - contribuie la creșterea presiunii arteriale la șobolanii hipertensivi spontan. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:884-890.
196. Tallam LS, da Silva AA, Hall JE. Receptorul melanocortin-4 mediază acțiunile cardiovasculare și metabolice cronice ale leptinei. *Hipertensiune arterială* . 2006;48:58-64.
197. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM și colab. Modularea tensiunii arteriale prin căile melanocortinergice centrale. *N Engl J Med* . 2009;360:44-52.
198. do Carmo JM, da Silva AA, Cai Z, et al. Controlul tensiunii arteriale, a poftei de mâncare și a glucozei de către leptina la șoarecii lipsiți de receptori de leptină în neuronii proopiomelanocortin. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:918-926.
199. Burton JO, Gray LJ, Webb DR, et al. Asocierea măsurilor antropometrice de obezitate cu riscul de boală cronică de rinichi la o populație de pacienți non-diabetici. *Transplant Nephrol Dial* . 2012;27:1860-1866.
200. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Indicele de masă corporală și riscul de boală renală în stadiu terminal. *Ann Intern Med* . 2006;144:21-28.
201. Amann K, Benz K. Modificări structurale renale în obezitate și diabet. *Semin Nefrol* . 2013;33:23-33.
202. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Este obezitatea o cauză majoră a bolii cronice de rinichi? *Adv Ren Înlocuiește Ther* . 2004;11:41-54.
203. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, et al. Modificări funcționale și structurale ale rinichilor în stadiile incipiente ale obezității. *J Am Soc Nephrol* . 2001;12:1211-1217.
204. Egan BM, Li J. Rolul blocării aldosteronului în hipertensiunea rezistentă. *Semin Nefrol* . 2014;34:273-284.
205. Chapman N, Dobson J, Wilson S, și colab. Efectul spironolactonei asupra tensiunii arteriale la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2007;49:839-845.
206. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflamație, imunitate și leziuni hipertensive ale organelor terminale. *Circ Res* . 2015;116:1022-1033.

6 Genetica hipertensiunii arteriale

Georg B. Ehret



Genetica hipertensiunii este de interes pentru diferiți profesioniști din domeniul sănătății: clinicianul este adesea jenat de întrebările pacientului cu privire la originile creșterii tensiunii arteriale (TA) în absența factorilor de risc și în clinică, semnele care indică prezența unui sindrom hipertensiv monogenic rar sunt importante de recunoscut. Studiul clinic poate găsi dovezi pentru cauzalitatea dintre TA și, de exemplu, afectarea organelor țintă în studiile de randomizare mendeliană. [1] BP este de interes pentru oamenii de știință în medicina genetică sau genomică, deoarece este o trăsătură cantitativă clasică în populație [2] și boala monogenă în familii rare. [3]

Genetica hipertensiunii arteriale (HTN) sau BP a evoluat în două ritmuri separate pentru hipertensiunea primară și formele familiale rare de hipertensiune monogenă. Primul necesită tiparea geno a sute de mii de variante care au devenit practice doar cu microarrays și implementarea unor studii de asociere la nivel de genom (GWAS). [4] Genele care stau la baza trăsăturilor familiei monogenice pot fi identificate cu câteva sute de markeri genetici și, prin urmare, identificarea genelor cauzale a fost fezabilă mult mai devreme. Ambele tipuri de experimente au contribuit în mare măsură la înțelegerea noastră a arhitecturii geneticii BP.

CONTRIBUȚIA GENETICII LA DISTRIBUȚIA TENSIUNII ARTERIALE

Contribuția geneticii la distribuția BP este de două tipuri: Mutațiile rare care se segregă în familii conduc la creșterea substanțială BP în multe cazuri și fac indivizii afectați valori aberante în distribuția BP. Aceasta este hipertensiunea arterială secundară cauzată de o singură genă și este discutată mai detaliat în prima parte a acestui capitol. Primul astfel de defect a fost descris în [19915] iar cel mai recent a fost descris în 2015, [6] o astfel de hipertensiune monogenă este un exemplu tipic de genetică medicală clasică.

Pe de altă parte, distribuția TA sistolică (TAS) și TA diastolică (DBP) în populația generală are o distribuție anormală, dar în rest aproape de normală și este o trăsătură cantitativă clasică. [2] BP în populația generală are o ereditabilitate surprinzător de ridicată de 30% până la 50%, [7,8] deschiderea unei oportunitati pentru o mai bună înțelegere a diferențelor interindividuale ale nivelurilor TA prin înțelegerea originilor ereditabilității observate. Natura arhitecturii genetice a HTN primară a făcut obiectul controversei combative dintre Robert Platt și George Pickering în jurul anului 1950, unde Dr. Platt a susținut o boală dominantă monogenă *și Dr.* Pickering moștenirea multigenică și o *trăsătură continuă.* [9] Astăzi, modelul Dr. Pickering al hipertensiunii arteriale primare este documentat în mod clar de un corp mare de date. Deoarece HTA este definită ca un prag arbitrar al TA, cauzele care explică variabilitatea interindividuală a valorilor TA explică și HTN (sau hipertensiunea primară atunci când sunt excluse alte cauze specifice ale HTA). [10] BP (fenotipul continuu) este preferată față de HTN (fenotipul dihotomic) în multe experimente genetice, deoarece utilizarea unui fenotip continuu are o precizie mai mare și, prin urmare, o putere statistică mai mare. A doua parte a acestui capitol va descrie mai detaliat progresele realizate în ultimul deceniu pentru a descrie mai bine arhitectura genetică a hipertensiunii primare.

HIPERTENSIUNEA MONOGENĂ (SECONDARĂ).

Hipertensiunea monogenă ar trebui considerată hipertensiune secundară deoarece un defect genetic subiacent este clar identificabil. Defectele genetice care sunt necesare și suficiente pentru hipertensiunea monogenă au caracteristici distinctive care le fac diferite de variantele genetice care stau la baza hipertensiunii primare (Tabelul 6.1) . Au fost descrise opt sindroame hipertensive monogenice (MHS) diferite și sunt rezumate în Tabelul 6.2 . Trei MHS au de obicei niveluri de aldosteron crescute și sunt enumerate deasupra celor două MHS cu aldosteron de obicei scăzut. Alte trei MHS au caracteristici speciale (care apar în timpul sarcinii, brahidactilie sau caracteristici de virilizare). Printre cele trei grupuri există o suprapunere considerabilă.

Chiar și colectiv, se crede că hipertensiunea monogenă familială este rară, cu o incidență probabil sub 1/5000 în populația generală. [11] Dar aceste estimări au fost contestate și mutațiile patologice ar putea să apară mai frecvent decât se credea anterior, [12] dovada certă a semnificației acestor gene pentru populația generală este remarcabilă. Deși probabil rare, variantele genetice care stau la baza MHS sunt importante în două privințe:

1. Pentru pacientul ocazional cu hipertensiune arterială care poartă o variantă de hipertensiune monogenă patogenă, *recunoașterea - sindromului* este importantă deoarece, în unele cazuri, există abordări specifice de tratament care pot avea efecte de tratament spectaculoase și pentru că recunoașterea familiarității face posibilă screening-ul în cascadă. În MHS, hipertensiunea arterială netratată este adesea foarte crescută și poate fi severă, cu afectarea organelor țintă care apar devreme în viață, în unele cazuri se observă moarte prematură prin accident vascular cerebral. [13]
2. Este fără îndoială că căile și mecanismele iluminate de defectele induse de hipertensiunea monogenă au permis progrese mari în înțelegerea *căilor generale ale TA.* Toate genele hipertensiunii monogene, cu excepția uneia, acționează fie în rinichi, fie în metabolismul steroizilor sau la receptorul mineralocorticoizilor (Fig. 6.1) . Singura excepție este cel mai recent membru identificat al genelor hipertensiunii monogenice, *PDE3A,* o fosfodiesteraza care

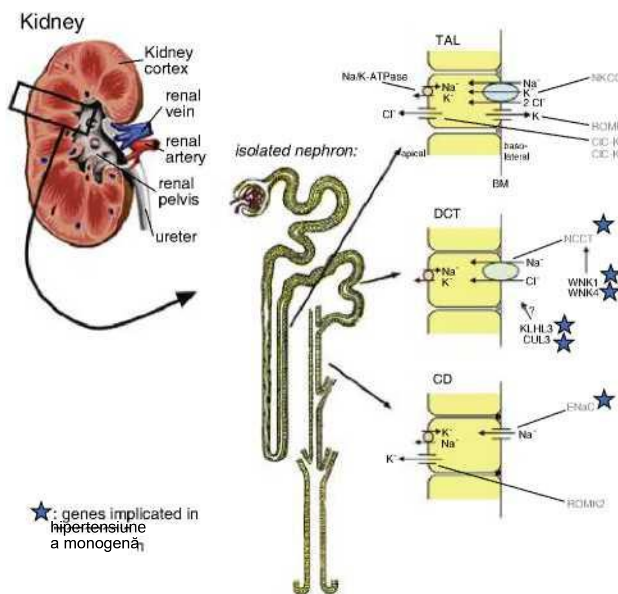
TABELUL 6.1 Caracteristici cheie ale geneticii hipertensiunii monogene la familiile rare și hipertensiunea primară comună la populația generală

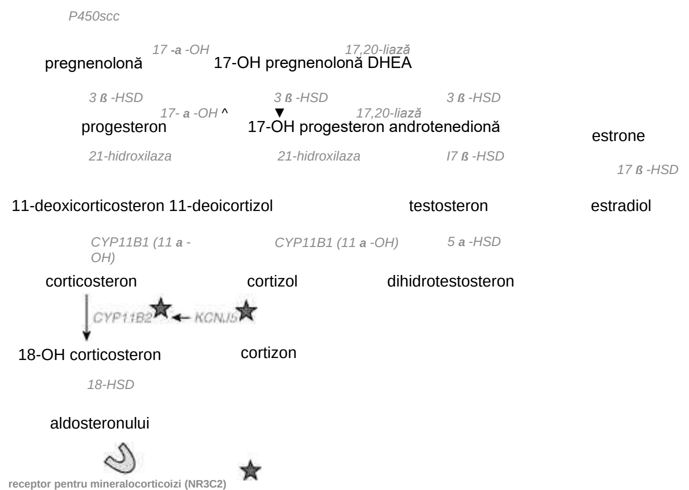
CARACTERISTICĂ	MONOGENIC HIPERTENSIUNEA	HIPERTENSIUNEA PRIMARĂ
Frecvența alelelor în populație	rare (<1/1000)	~ 30%
Mărimea efectului pe variantă genetică	Mare (medie probabilă ~ 20 mm Hg)	Mic (medie ~ 0,5-1 mm Hg până acum)
Numărul total de gene cunoscute (loci) implicate	13	~ 90
Numărul estimat al tuturor genelor (loci) implicate	Probabil ~ 15-20	>500

TABELUL 6.2 Sindroame hipertensive monogenice

NUMELE SCURT AL BOLII	NUMELE COMPLET AL BOLII	OMIM NUMĂR	GENE	RENIN NIVEL SÂNGE	ALDOSTERON NIVEL SÂNGE	MOŞTENIRE
Aldosteron crescut						
GRA	aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi = hiperaldosteronism familial tip I = glucocorticoizi suprimabili hiperaldosteronism	#103900	*CYP11B2* [15]	↓	↑	AD
sindromul Gordon	= pseudohipoaldosteronism tip II (PHA2) = Sindromul hiperkaliemie-hipertensiune Gordon = hipertensiune hiperkaliemică familială (FHHt)	%145260	*WNK1, WNK4* [24] *CUL3* [25]	↓	↑	AR și AD
FH III	Hiperaldosteronism familial tip III	#613677	*KCNJ 5* [28]	↓	↑	AD
Aldosteron scăzut						
Sindromul Liddle	= pseudoaldosteronism	#177200	*SCNN1B31 , SCNN1G* [30]	↓	↓	AD
AME	deficit de cortizol 11-beta-ketoreductază = sindrom de mineralocorticoid aparent exces	#218030	*HSD11B2* [37]	↓	↓	AR
Aldosteron scăzut și caracteristici asociate						
HTNB	hipertensiune arterială și sindrom de brahidactilie = sindromul Bilginturan	#112410	*PDE3A* [6]	↓	↓	AD
Hipertensiune arterială autosomal dominantă cu exacerbare în timpul sarcinii	hipertensiune arterială, cu debut precoce, autosomal dominant, cu exacerbare în sarcină	#605115	*NR3C2* [44]	↓	↓	AD
CAH	CAH tip IV (hiperplazie suprarenală congenitală, din cauza deficitului de 11-beta-hidroxilază) *și* CAH tip V (hiperplazie suprarenală congenitală, din cauza deficitului de 17-alfa-hidroxilază)	#202010 #202110	*CYP11B1* [5] *CYP17A1* [46]	↓	↓	AR

Nu sunt incluse în acest tabel entitățile care conduc indirect la creșterea TA (de exemplu, feocromocitomul ereditar și diabetul monogen).
AD, Autozomal dominant; *AR,* autosomal recesiv; *OMIM,* moștenirea online mendeliană în baza de date pentru oameni.
(Amberger J, Bocchini C și Hamosh A. O nouă față și noi provocări pentru Online Mendelian Heritance in Man (OMIM®). Hum Mutat . *2011;32:564-567.)*





SMOCHIN. 6.1 Localizarea tisulară și a căilor genelor de hipertensiune monogenă. *Stelele albastre* indică locația genelor de hipertensiune monogenică. *(De la Ehret GB și Caulfield, MJ. Genes for blood pressure: an oportunitatea de a înțelege hipertensiunea.* Eur Heart J. *2013;34:951-61.)*

probabil mediază efectul hipertensiv în sistemul vascular. [6] Multe dintre cele 13 gene în care mutațiile pot provoca hipertensiune monogenică au fost descrise de grupul dr. Richard Lifton [3] și, în consecință, genele sunt denumite și „gene Lifton”. De asemenea, au fost descrise mutații genetice găsite în familii care conduc la scăderea tensiunii arteriale și acestea nu sunt discutate mai detaliat aici. [14] Rețineți că, deși, în mod clasic, nivelurile de renină sunt întotdeauna scăzute și nivelurile de aldosteron ridicate pentru unele entități și scăzute pentru altele , nivelurile sunt adesea la limita sau normale. Caracteristicile care ar trebui să-l determine pe clinician să suspecteze o formă monogenă de hipertensiune arterială sunt rezumate în Tabelul 6.3 , iar istoricul familial este de o importanță deosebită. Odată ce este identificat un sindrom de hipertensiune monogenă, există abordări speciale de tratament disponibile pentru unele forme care permit, în general, să se obțină efecte de tratament mari. Entitățile în care este posibil un tratament specific sunt rezumate în Tabelul 6.4 .

Glucocorticoizi-Aldosteronism remediabil

Prin crossover inegal, o genă himerică se formează între porțiuni ale genei *11-beta-hidroxilazei* și genei *aldosteron sintetazei* într-un mod atât de unic încât hormonul adrenocorticotrop (ACTH) stimulează sinteza aldosteronului. [15,16] Similar altor boli hipertensive monogenice, modelul de moștenire este autosomal dominant (vezi tabelul 6.2) și, prin urmare, boala este de obicei vizibilă în familii. Hipertensiunea arterială este adesea observată la o vârstă fragedă, într-un studiu toți membrii afectați ai unui pedigree mare au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială înainte de vârsta de 21 de ani și hipokaliemia nu este de obicei prezentă. [16] Diagnosticul poate fi pus prin demonstrarea supraproducției de produse de oxidare a cortizolului C-18 în urină. [17] Când se definește boala după criterii bazate pe steroizi, este rar cu aproximativ 100 de cazuri descrise în întreaga lume, [18] dar indivizii afectați ar putea avea hipertensiune ușoară și niveluri normale de electroliți, ceea ce face ca entitatea să fie dificil de distins de hipertensiunea primară, ceea ce poate duce la subdiagnostic. [19] Abordarea terapeutică este o doză fiziologică de glucocorticoid cu acțiune intermediară (de exemplu, prednison) administrată la culcare pentru a suprima creșterea ACTH matinală devreme. [20] O abordare alternativă este

TABELUL 6.3 Recunoașterea clinică a hipertensiunii monogenice

CARACTERISTICĂ	ÎNTÂLNIT TIPIC ÎN HIPERTENSIUNEA MONOGENĂ
Nivelul de renină	Întotdeauna scăzut
Istoricul familiei	De obicei pozitiv pentru hipertensiune arterială cu debut precoce
Varsta pacientului	De obicei tineri
Creșterea tensiunii arteriale	Adesea important

TABELUL 6.4 Hipertensiune arterială monogenă sensibilă la un tratament special

BOALA HIPERTENSIVĂ MONOGENĂ	TRATAMENT CU EFECT DE OBIECTUL MARE
GRA	Glucocorticoizi în doze fiziologice sau antagonist al receptorilor mineralocorticoizi
sindromul Gordon	Dietă săracă în sare sau tiazidă
Sindromul Liddle	Amilorid sau triamteren
AME	Doze mari de antagonisti mineralocorticoizi, glucocorticoizi (tratament pe termen lung cu efecte secundare importante)

tratamentul cu antagonişti ai receptorilor mineralocorticoizi care pot fi la fel de eficienţi şi evită perturbarea potenţială a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale şi riscul de reacţii adverse iatrogenice. [21]

Sindromul Gordon

Semnele clinice ale acestei entități sunt hipertensiunea arterială, hiperkalemia și acidoza metabolică. Din cauza hiperkaliemiei, nivelurile de aldosteron sunt în mod clasic crescute în ciuda supraîncărcării de volum. Aproximativ 100 de persoane cu sindrom Gordon au fost raportate în întreaga lume, prevalența precisă nu este cunoscută. Într-un pedigree francez mare, toți adulții afectați erau hipertensivi, în timp ce toți copiii afectați aveau tensiune arterială normală. [22] Vârsta medie a hipertensivilor cu sindrom Gordon a fost de 27 de ani într-un alt raport. [23] Mutațiile cauzale pentru sindromul Gordon au fost parțial identificate doar recent: Mutații ale genelor care codifică kinazele WNK 1 și 4 [24] sau genele *KLHL3* și *CUL3* [25,26] duce la o reabsorbție crescută a clorurii și a sodiului în rinichi, cu o -expansiune în volum. Reabsorbția crescută a clorurii duce la retenție de potasiu și hiperkaliemie prin reducerea electronegativității luminale. [27] De obicei, tensiunea arterială poate fi corectată rapid cu diuretice tiazidice sau, mai lent, printr-o dietă săracă în sare. [23]

Hiperaldosteronism familial tip III

Această entitate este foarte rară și se datorează pierderii mutațiilor funcționale în canalul de potasiu KCNJ5 (canal de rectificare interior, subfamilia J, membru 5). Mutațiile patogene au ca rezultat depolarizarea membranei zonei glomeruloase în cortexul suprarenal, deschiderea canalelor de calciu activate de tensiune declanșând biosinteza inadecvată a aldosteronului. Modelul de moștenire este dominant. De obicei, există hipokaliemie severă cu hipertensiune arterială în copilărie și niveluri crescute de aldosteron în sânge. [28] Glandele suprarenale mărite pot fi observate, parțial cu o mărire masivă. Tratamentul este fie medical, identic cu alte cazuri de hiperaldosteronism primar , fie chirurgical. [29]

Sindromul Liddle

Aceasta este, de asemenea, o entitate rară, cu aproape 100 de cazuri raportate în literatura de specialitate la nivel mondial. Defectul cauzal este o mutație de creștere a funcției într-una dintre cele două subunități (SCNN1B, SCNN1G) ale canalului de sodiu ENaC. Mutațiile patogene conduc la o creștere mare a transportului de sodiu și la pierderea inhibării activității canalului prin niveluri crescute de sodiu intracelular. [30,31] Hipertensiunea arterială este de obicei severă, cu debut la adultul tânăr , dar unele cazuri sunt diagnosticate doar mai târziu. [32] De obicei, există hipokaliemie proeminentă, alcaloză metabolică și niveluri plasmatice scăzute de renină și aldosteron asociate, dar unii pacienți nu au toate aceste caracteristici și pot avea niveluri aproape normale de potasiu. [33] Copiii au de obicei tensiune arterială normală. Diagnosticul este suspectat pe baza caracteristicilor clinice, sanguine și urinare tipice și a unui istoric familial pozitiv (moștenire dominantă, vezi Tabelul 6.2) , deși au fost descrise cazuri sporadice. [34] Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică. Opțiunile de tratament vizate sunt amilorida sau triamterenul care inhibă activitatea ENaC. [35] Alte terapii antihipertensive sunt în mare parte ineficiente. De asemenea, pacienții trebuie să urmeze o dietă săracă în sare.

Sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi

Aceasta este una dintre rarele forme recesive de hipertensiune monogenă , cu mai puțin de 100 de cazuri raportate în întreaga lume. Defectele cauzale sunt mutații cu pierderea funcției sau deleții ale genei *HSD11B2* , care codifică izoforma renală a

11- β- hidroxisteroid dehidrogenaza [36] de obicei responsabil pentru conversia cortizolului în cortizon, permițând cortizolului să activeze receptorul mineralocorticoid. [37] Cortizolul are o afinitate pentru receptorul mineralocorticoid similar cu aldosteronul și, prin urmare, este transformat în cortizon la locurile sensibile la aldosteron, cum ar fi rinichii. Din punct de vedere clinic, boala este de obicei de debut foarte precoce, cu hipertensiune arterială severă , niveluri scăzute de renină și aldosteron, hipokaliemie, alca losis și adesea nefrocalcinoză. Au fost observate accidente vasculare cerebrale la copii cu exces aparent de mineralocorticoizi. Dar există și forme mult mai blânde care se manifestă mai târziu în viață. [38] Pe măsură ce tratamentul se apropie, spironolactona sau alți antagoniști mineralocorticoizi sunt utilizați de obicei la doze mari, [39] combinate cu tiazide pentru a preveni nefrocalcinoza. Blocanții mineralocorticoizi, alții decât spironolactona, ar putea fi preferați, deoarece pot fi utilizate doze mai puțin crescute cu mai puține efecte secundare. [40] Glucocorticoizii exogeni pot fi utilizați pentru a scădea secreția endogenă de cortizol, dar un tratament pe termen lung are efecte secundare importante. Adesea sunt necesare medicamente antihipertensive nespecifice suplimentare. Sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi poate fi mimat prin ingestia cronică a unor doze mari de lemn dulce: acidul gliciretinic, conținut în lemn dulce, inhibă 11- β- hidroxisteroid dehidrogenaza.

Hipertensiune arterială autosomal dominantă cu brahidactilie

Descris inițial în 1976, [41] gena de bază pentru acest sindrom a fost identificată foarte recent. [6] Mutațiile activatoare ale genei *fosfodiesterazei 3A (PDE3A) inhibată de cGMP* par să conducă la inhibarea vasodilatației dependente de fosforilare. [42] Manifestarea clinică tipică a hipertensiunii arteriale severe, dependentă de vârstă, este asociată cu brahidactilie de tip E (degete scurte, predominant din cauza malformației oaselor metacarpiene). Se raportează că membrii familiei afectați mor frecvent înainte de vârsta de 50 de ani de accident vascular cerebral. Compresia neurovasculară ca cauză a hipertensiunii a fost postulată, dar rămâne nedovedită. [43] În prezent nu există un tratament specific cunoscut pentru acest sindrom.

Hipertensiune arterială autosomal dominantă cu debut precoce cu exacerbare în timpul sarcinii

Această afecțiune este extrem de rară, cu un pedigree identificat până acum. Defectul a fost mapat la gena receptorului mineralo corticoid *(NR3C2)* [44] iar mutațiile de activare induc activitate spontană și activarea nespecifică a receptorului. Persoanele afectate prezintă hipertensiune cu debut precoce , înainte de 21 de ani în descrierea inițială, iar hipertensiunea este în mare măsură exacerbată în timpul sarcinii la femei. [44] Deși nașterea îmbunătățește hipertensiunea arterială legată de starea sarcinii, creșterea TA este în mare măsură rezistentă la terapia antihipertensivă standard și nu a putut fi stabilit până acum un algoritm clar de tratament. [45]

Hiperplazia suprarenală congenitală

Există două forme ale hiperplaziei suprarenale congenitale care duc la hipertensiune arterială, ambele din cauza producției reduse de cortizol care duce la o stimulare mediată de ACTH a glandei suprarenale. Creșterea ulterioară a precursorilor de steroizi cu efect mineralocorticoid duce la hipertensiune arterială și hipokaliemie în timp ce nivelurile de aldosteron sunt scăzute. Un tip este atribuit deficienței de 11-beta-hidroxilază, celălalt din cauza deficienței de 17-alfa-hidroxilază. În primele mutații ale genei *CYP11B1* [5] de asemenea, induc grade variabile de virilizare și apar adesea în primii ani de viață, dar pot fi observate și ulterior. În formele atribuite *CYP17A1*

mutatii, hipertensiunea se prezinta frecvent impreuna cu hipogonadism. [46] Aceste caracteristici distinctive asociate sunt asociate cu dezechilibrele metabolismului steroizilor care pot fi găsite în urină permit de obicei un diagnostic.

GENOMICA HIPERTENSIUNII PRIMARE

Raritatea sindroamelor de hipertensiune monogenică implică faptul că acestea pot explica cel mult foarte puțin hipertensiunea primară cu o prevalență populațională în jur de 30%, cantitativ cel mai important factor de risc cardiovascular al vremurilor noastre. [47,48] Deoarece BP în populație este moderat ereditară, așa cum s-a subliniat mai sus, există un mare interes pentru a înțelege și baza genetică a hipertensiunii primare.

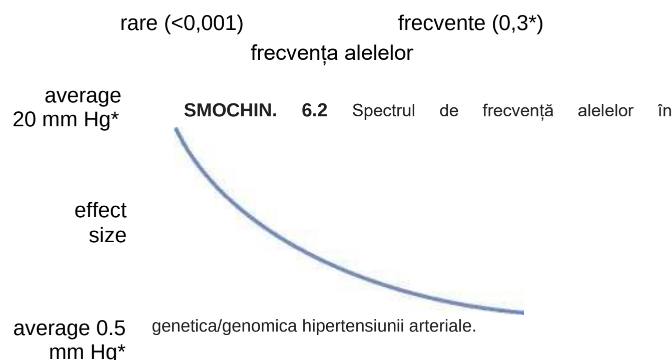
Studiile de legare și gene candidate efectuate în număr mare în ultimii 30 de ani au dat doar puține rezultate genetice reproductibile. Bazându-se pe platforme moderne de microarray, milioane de variante genetice pot fi genotipizate pe miting pentru a interoga aproape întregul genom pentru asociere cu o trăsătură precum BP. Cel mai frecvent tip de variantă este polimorfismul cu un singur nucleotide (SNP), dar există și alte tipuri, cum ar fi polimorfismele cu numărul de copii și variantele structurale, semnele de metilare și variabilitatea suplimentară . Întrucât SNP-urile constituie, de departe, cel mai comun tip de variantă, a fost, prin urmare, probabil ca acestea să influențeze trăsături precum BP cel mai semnificativ.

Provocările cheie ale studiilor de asociere la nivelul genomului tensiunii arteriale

Când statisticile de asociere sunt calculate între multe mii de trăsături SNP și BP în GWAS, valorile *p scăzute* sunt produse de teste multiple și, în consecință, valorile *p* trebuie ajustate pentru numărul de teste. În general, se presupune că, pentru variantele comune, numărul efectiv de teste este 1×10^{6}, prin urmare pragul de semnificație al valorii *p* este 5×10^{-8} atunci când se aplică o corecție cu teste multiple de către Bonferroni.

Când se evaluează frecvența SNP-urilor în întregul genom în GWAS, devine rapid clar că există multe SNP-uri mai rare decât SNP-uri frecvente. [49] Pe de altă parte, este, de asemenea, clar din multe studii genetice, inclusiv variantele BP identificate până acum, că mărimea efectului unei variante este, în general, invers proporțională cu frecvența variantei. Pentru genele tensiunii arteriale, acest lucru este exemplificat de rarele variante de gene familiale monogenice care au dimensiuni mari ale efectului (dincolo de 20 mm Hg în multe cazuri), în timp ce variantele frecvente BP-GWAS au dimensiuni reduse ale efectului (aproximativ 1 mm Hg), prea puțin pentru a fi semnificative individual (Fig. 6.2) . Acest lucru are consecințe profunde asupra designului studiilor genetice ale tensiunii arteriale, deoarece puterea statistică depinde atât de mărimea efectului, cât și de frecvența variantei.

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ FAMILIALĂ
(SIMILAR CU ALTE BOLI MONOGENICE)
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PRIMARĂ
(SIMILAR CU ALTE TRĂSĂTURI COMPLEXE)



SMOCHIN. 6.2 Spectrul de frecvență alelelor în genetica/genomica hipertensiunii arteriale.

*ESTIMATIONS

Studiile de asociere la nivelul genomului care utilizează sute de mii de SNP au schimbat înțelegerea genomicii tensiunii arteriale a populației generale și au demonstrat prezența loci BP clar reproductibili, deși, de departe, nu au explicat încă majoritatea tensiunii arteriale. Avantajul metodei este abordarea nebi asizată care generează ipoteze. Dezavantajul este puterea statistică generală scăzută din cauza sarcinii multiple de testare.

studiile de asociere la nivelul genomului tensiunii arteriale

Au fost publicate o serie de studii BP GWAS, începând cu 2008, care identifică loci și variante specifice asociate în mod constant cu BP. Toți loci BP publicati în prezent cu SNP-urile lor santinelă sunt enumerați în Tabelul 6.5 . Din studiile GWAS asupra TA de până acum, [50-63] se pot trage următoarele concluzii generale privind originea hipertensiunii primare și arhitectura genomică a TA în populația generală.

Numărul total de loci de tensiune arterială, frecvența alelelor lor în populație și variația tensiunii arteriale explicate

Numărul total de variante genetice care influențează hipertensiunea primară este necunoscut. În prezent sunt descrise 83 de variante independente (a se vedea tabelul 6.5) și se bazează pe predicții [50] și date nepublicate, lista va crește substanțial și mai mult înainte de a ajunge la un platou. Prin urmare, pare probabil ca hipertensiunea arterială primară să fie rezultatul a cel puțin sute, posibil mii de loci BP independenți (vezi Tabelul 6.1) . Aproape toate variantele de TA identificate până în prezent sunt frecvente în populație (vezi Fig. 6.2) și au dimensiuni ale efectului individual scăzute, în principal sub 1 mm Hg pentru PAS și sub 0,5 mm Hg pentru DBP per variantă , corespunzând la aproape 0,05 abateri standard ale distribuției fenotipului. Chiar și luând împreună toți loci BP cunoscuți în prezent, doar o mică parte din ereditatea BP este explicată până acum (~ 4-6%). Studiile actuale, chiar și cu dimensiunile eșantioanelor de peste 100.000 de participanți, sunt încă sub putere pentru a detecta variante rare din cauza sarcinii de testare statistică multiple pe care o implică o analiză la nivel de genom. Prin urmare, va fi interesant să vedem rezultatele unor studii mai ample care sunt în curs.

Localizarea variantelor tensiunii arteriale identificate prin studiile de asociere la nivelul genomului tensiunii arteriale și natura lor multietnică

Marea majoritate a loci BP descoperiți până acum nu sunt aproape de genele hipertensiunii cunoscute. Cu una sau două excepții, semnalele sunt departe de genele descrise ca fiind cauzale în hipertensiunea familială (vezi secțiunea anterioară). În schimb, un set similar de variante pare să acționeze în mai multe etnii, implicând o acțiune panetnică a genelor subiacente. [50,51] Un număr substanțial de loci BP par să aibă mai multe semnale independente. Demonstrarea interacțiunilor genă-genă este încă remarcabilă, deși efectele mari de acest fel ar fi trebuit să fie detectate cu studiile actuale.

Utilizarea clinică a genomicii tensiunii arteriale

Deși descoperirile loci BP de către GWAS au fost foarte instructive pentru a înțelege mai bine arhitectura genetică a hipertensiunii primare, în prezent nu există o aplicație clinică directă. Variantele identificate prezic TA, dar dimensiunea efectului prezis este mică și nu permite în prezent predicția hipertensiunii la indivizi într-un mod semnificativ din punct de vedere clinic.

Cea mai aplicată utilizare a descoperirilor poate fi făcută în prezent prin căutarea căilor prin care acționează mai multe gene din apropierea variantelor BP. Există puține dovezi pentru căi specifice până acum, dar unele semnale limitate pentru implicarea potențială a celulelor endoteliale microvasculare [64] și căile peptidelor natriuretice. [65]

Cea mai importantă aplicație care oferă dovezi clinice sunt studiile de randomizare mendeliană [1] care ajută la demonstrarea impactului cauzal al tensiunii arteriale asupra altor rezultate. Un scor de risc genetic care utilizează mai multe SNP BP va prezice în mod clar BP. Dacă același scor de risc prezice, de asemenea, de exemplu, afectarea organului țintă (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral), atunci această constatare este un argument puternic pentru o implicație cauzală a TA în patogeneza infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral. O astfel de relație ar putea fi demonstrată pentru toate tipurile de afectare a organelor țintă recunoscute în mod obișnuit, cu excepția fenotipurilor renale (insuficiență renală, clearance, microalbuminurie) [50,54.] unde nu a putut fi demonstrat nici un impact al scorului de risc BP asupra acestui tip de afectare a organelor țintă. Acesta ar putea fi un indiciu că BP nu este un factor cauzal pentru insuficiența renală sau unul slab. [50]

TABELUL 6.5 Lista de studii de asociere la nivelul întregului genom Loci identificați. Pozițiile genomice sunt indicate în coordonatele hg38

NUMELE LOCULUI	SNP	CHR	POZIȚIE	FENOTIP	RAPORT INIȚIAL
CASZ1	rs880315	1	10.736.809	SBP/DBP	66
MTHFR-NPPB	rs17367504	1	11.802.721	SBP/DBP	65
ST7L-CAPZA1-MOV10	rs2932538	1	112.673.921	SBP/DBP	50,55
MDM4	rs2169137	1	204.528.785	DBP	67
AGT	rs2004776	1	230.712.956	SBP/DBP/HTN	68
OSR1	rs1344653	2	19.531.084	PP	54
KCNK3	rs1275988	2	26.691.496	SBP/DBP	52
FER1L5	rs7599598	2	96.686.103	SBP/DBP	52
FIGN-GRB14	rs16849225	2	164.050.310	SBP/DBP	55,62
STK39	rs6749447	2	168.184.876	SBP/DBP	69
PDE1A	rs16823124	2	182.359.400	DBP/MAP	61
HRH1-ATG7	rs347591	3	11.248.436	SBP/DBP	67
SLC4A7	rs13082711	3	27.496.418	SBP	50
ULK4	rs9815354	3	41.871.159	SBP/DBP	56
HARTĂ4	rs319690	3	47.885.994	SBP/DBP	62

TABELUL 6.5 **Lista de studii de asociere la nivelul întregului genom Loci identificați. Pozițiile genomice sunt indicate în coordonatele hg38—continuare**

NUMELE LOCULUI	SNP	CHR	POZIȚIE	FENOTIP	RAPORT INIȚIAL
CDC25A	rs6797587	3	48.156.124	HARTĂ	60
MIR1263	rs16833934	3	164.019.462	DBP	60
MECOM	rs419076	3	169.383.098	SBP/DBP	50
CHIC2	rs871606	4	53.933.078	PP	62
CHIC2	rs11725861	4	53.936.138	multi-fen	63
FGF5	rs16998073	4	80.263.187	SBP/DBP	57
ARHGAP24	rs2014912	4	85.794.517	SBP	54
SLC39A8	rs13107325	4	102.267.552	SBP/DBP	50
ENPEP	rs6825911	4	110.460.482	SBP/DBP	55
GUCY1A3-GUCY1B3	rs13139571	4	155.724.361	SBP/DBP	50
NPR3-C5orf23	rs1173771	5	32.814.922	SBP/DBP	50,55
GPR98/ARRDC3	rs10474346	5	91.268.322	DBP	70
PRDM6	rs13359291	5	123.140.763	SBP	54
ABLIM3-SH3TC2	rs9687065	5	149.011.577	DBP	54
EBF1	rs11953630	5	158.418.394	SBP/DBP	50
HFE	rs1799945	6	26.090.951	SBP/DBP	50
BAT2-BAT5	rs805303	6	31.648.589	SBP/DBP	50
TTBK1-ZNF318	rs1563788	6	43.340.625	SBP	54
ZNF318-ABCC10	rs10948071	6	43.312.975	SBP/DBP	52
RSPO3	rs13209747	6	126.794.309	SBP/DBP	51
PLEKHG1	rs17080102	6	150.683.634	SBP/DBP	51
HDAC9	rs2107595	7	19.009.765	PP	54
HOXA-EVX1	rs11564022	7	27.297.427	multi-fen	63
HOXA-EVX1	rs17428471	7	27.298.248	SBP/DBP	51
IGFBP1-IGFBP3	rs11977526	7	45.968.511	multi-fen	63
IGFBP3	rs10260816	7	45.970.501	PP	54
CDK6	rs2282978	7	92.635.096	PP	61
PIK3CG	rs17477177	7	106.771.412	SBP/DBP/PP	62
NOS3	rs3918226	7	150.993.088	DBP	53
PRKAG2	rs10224002	7	151.717.955	SBP	61
BLK-GATA4	rs2898290	8	11.576.400	SBP/DBP	67
CDH17	rs2446849	8	94.091.269	multi-fen	63
NOV	rs2071518	8	119.423.572	PP	62
SMARCA2-VLDLR	rs872256	9	2.496.480	SBP Specificații de vârstă	71
CACNB2	rs11014166	10	18.419.869	SBP/DBP	56
C10orf107	rs1530440	10	61.764.833	SBP/DBP	57
VCL	rs4746172	10	74.096.084	DBP, HARTĂ	61
PLCE1	rs932764	10	94.136.183	SBP/DBP	50
CYP17A1-NT5C2	rs1004467	10	102.834.750	SBP/DBP	56,57
ADRB1	rs1801253	10	114.045.297	SBP/DBP/MAP	62,68
LSP1-TNNT3	rs661348	11	1.884.062	SBP/DBP/MAP	53
H19	rs217727	11	1.995.678	SBP	61
ADM	rs7129220	11	10.328.991	SBP/DBP	50
PLEKHA7	rs381815	11	16.880.721	SBP/DBP/MAP	56
NUCB2	rs757081	11	17.330.136	SBP/PP/MAP	61
LRRC10B-SYT7	rs751984	11	61.510.774	HARTĂ	54
RELA	rs3741378	11	65.641.466	SBP/MAP	61
FLJ32810-TMEM133	rs633185	11	100.722.807	SBP/DBP	50
ADAMTS8	rs11222084	11	130.403.335	PP	62
PDE3A	rs12579720	12	20.020.830	DBP	54

A continuat

TABELUL 6.5 Lista de studii de asociere la nivelul întregului genom Loci identificați. Pozițiile genomice sunt indicate în coordonatele hg38—continuare

NUMELE LOCULUI	SNP	CHR	POZIȚIE	FENOTIP	RAPORT INIȚIAL
HOXC4	rs7297416	12	54.049.306	SBP	61
ATP2B1	rs2681492	12	89.619.312	SBP/DBP/HTN	56
SH2B3	rs3184504	12	111.446.804	SBP/DBP	56,57
RPL6-PTPN11-ALDH2	rs11066280	12	112.379.979	SBP/DBP	55
TBX5-TBX3	rs2384550	12	114.914.926	SBP/DBP	55,56
FBN1	rs1036477	15	48.622.729	PP	61
ITGA11	rs1563894	15	68.343.437	Specificații de vârstă SBP	71
CYP1A1-ULK3	rs6495122	15	74.833.304	SBP/DBP	56,57
FURIN-FES	rs2521501	15	90.894.158	SBP/DBP	50
UMOD	rs13333226	16	20.354.332	SBP/DBP	58
NFAT5	rs33063	16	69.606.314	PP	61
PLCD3	rs12946454	17	45.130.754	SBP/DBP	57
GOSR2	rs17608766	17	46.935.905	SBP/DBP	50
ZNF652	rs16948048	17	49.363.104	SBP/DBP	57
C17orf82-TBX2	rs2240736	17	61.408.032	HARTĂ	54
AMH-SF3A2	rs740406	19	2.232.222	PP	54
JAG1	rs1327235	20	10.988.382	SBP/DBP	50
GNAS-EDN3	rs6015450	20	59.176.062	SBP/DBP	50

O versiune actualizată a acestui tabel poate fi găsită la www.bloodpressuregenetics.org.

REZUMAT

Genetica hipertensiunii arteriale vine în două tipuri: sindroame monogenice familiale rare care ar trebui etichetate ca hipertensiune secundară atunci când sunt recunoscute și genomica hipertensiunii primare. Elucidarea mecanismelor genetice pentru hipertensiunea monogenă familială a fost de neprețuit pentru înțelegerea căilor generale ale tensiunii arteriale, iar entitățile sunt importante de recunoscut clinic, deoarece în unele cazuri pot fi furnizate tratamente specifice. Dimpotrivă, genomica hipertensiunii primare nu poate fi explicată prin rarele gene monogenice ale hipertensiunii arteriale. În ultimul deceniu, GWAS a identificat un număr mare de variante genetice cu efect redus, care au început să fie utile pentru a înțelege mai bine căile care conduc la hipertensiune arterială primară.

Referințe

1. Burgess S, Timpson NJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Randomizare mendeliană: unde suntem acum și unde mergem? *Int J Epidemiol* . 2015;44:379-388.
2. McKusick VA. Genetica și natura hipertensiunii esențiale. *Circulația* . 1960;22:857-863.
3. Lifton RP. Disecția genetică a variației tensiunii arteriale umane: căi comune de la fenotipuri rare. *Harvey Lect* . 2004;100:71-101.
4. Antonarakis SE, Chakravarti A, Cohen JC, Hardy J. Tulburări mendeliane și trăsături multifactoriale: marea diviziune sau una pentru toți? *Nat Rev Genet* . 2010;11:380-384.
5. White PC, Dupont J, New MI, Leiberman E, Hochberg Z, Rösler A. O mutație în CYP11B1 (Arg-448-His) asociată cu deficiența de steroid 11 beta-hidroxilază la evreii de origine marocană. *J Clin Invest* . 1991;87:1664-1667.
6. Maass PG și colab. Mutațiile PDE3A provoacă hipertensiune arterială autosomal dominantă cu brahidactilie. *Nat Genet* . 2015;47:647-653.
7. Levy D, și colab. Proiectul Framingham Heart Study 100K: asociații la nivelul genomului pentru tensiunea arterială și rigiditatea arterială. *BMC Med Genet* . 2007;8(Suppl 1):S3.
8. Miall WE, Oldham PD. Factorul ereditar al tensiunii arteriale. *BMJ* . 1963;1:75-80.
9. Swales JD. *Platt versus Pickering: un episod din istoria medicală recentă* . Londra: Keynes Press (Asociația Medicală Britanică); 1985.
10. Freitag MH, Vasan RS. Care este tensiunea arterială normală? *Curr Opin Nephrol. Hipertens* . 2003;12:285-292.
11. Ehret GB, Caulfield MJ. Genele pentru tensiunea arterială: o oportunitate de a înțelege hipertensiunea . *Eur Heart J* . 2013;34:951-961.
12. Ji W, și colab. Mutațiile independente rare ale genelor de manipulare a sării renale contribuie la variația tensiunii arteriale. *Nat Genet* . 2008;40:592-599.
13. Schuster H, și colab. Un studiu de medicație încrucișată pentru pacienții cu hipertensiune arterială autosomal-dominantă cu brahidactilie. *Rinichi Int* . 1998;53:167-172.
14. Simon DB, et al. Sindromul Bartter, alcaloza hipokaliemică cu hipercalciurie, este cauzată de mutații ale cotransportatorului Na-K-2Cl NKCC2. *Nat Genet* . 1996;13:183-188.
15. Lifton RP, et al. O genă himerică 11 beta-hidroxilază/aldosteron sintetază provoacă aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi și hipertensiune arterială umană. *Natura* . 1992;355:262-265.
16. Rich GM, și colab. Aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi într-o familie mare: spectru clinic și diagnostic folosind un fenotip biochimic caracteristic. *Ann Intern Med* . 1992;116:813-820.
17. Ulick S, Chan CK, Wang JZ. Măsurarea a 4 corticosteroizi oxigenați urinari C-18 prin fragmentografie de masă cu diluție cu izotop stabil. *J Steroid Biochem Mol Biol* . 1991;38:59-66.
18. Ulick S. Două cauze neobișnuite ale excesului de mineralocorticoizi. Sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi și aldosteronismului remediabil cu glucocorticoizi. *Endocrinol Metab Clin North Am* . 1991;20:269-276.
19. Gates LJ, MacConnachie AA, Lifton RP, Haites NE, Benjamin N. Variația fenotipului la pacienții cu aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi. *J Med Genet* . 1996;33:25-28.
20. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. Tratamentul hiperaldosteronismului familial de tip I: pentru corectarea hipertensiunii arteriale este necesară doar suprimarea parțială a adrenocorticotropinei. *J Clin Endocrinol Metab* . 2000;85:3313-3318.
21. Tânărul WF. Hiperaldosteronismul familial. În: Post TW, ed. *La zi* . Waltham, MA: UpToDate. Accesat 6 mai 2016.
22. Achard JM, și colab. Hipertensiunea hiperkaliemică familială: analiză fenotipică într-o familie numeroasă cu mutația de deleție WNK1. *Am J Med* . 2003;114:495-498.
23. Gordon RD. Sindrom de hipertensiune arterială și hiperkaliemie cu rata de filtrare glomerulară normală. *Hipertensiune arterială* . 1986;8:93-102.
24. Wilson FH, și colab. Hipertensiunea umană cauzată de mutații ale kinazelor WNK. *Știința* . 2001;293:1107-1112.
25. Boyden LM, et al. Mutațiile în kelch-like 3 și cullin 3 provoacă hipertensiune arterială și anomalii electrolitice. *Natura* . 2012;482:98-102.
26. Louis-Dit-Picard H, și colab. Mutațiile KLHL3 provoacă hipertensiune hiperkaliemică familială prin afectarea transportului ionic în nefronul distal. *Nat Genet* . 2012;44:456-460. S1-3.
27. Milford DV. Investigarea hipertensiunii arteriale și recunoașterea hipertensiunii monogenice . *Arch Dis Copil* . 1999;81:452-455.
28. Choi M, și colab. Mutații ale canalului K+ în adenoamele producătoare de aldosteron suprarenale și hipertensiunea ereditară. *Știința* . 2011;331:768-772.
29. Tânărul WF. Aldosteronismul primar: renașterea unui sindrom. *Clin Endocrinol. (Oxf)* . 2007;66:607-618.
30. Hansson JH, și colab. Hipertensiunea arterială cauzată de o subunitate gamma trunchiată a canalului de sodiu epitelial: heterogenitatea genetică a sindromului Liddle. *Nat Genet* . 1995;11:76-82.
31. Shimkets RA, et al. Sindromul Liddle: hipertensiune arterială ereditară umană cauzată de mutații în subunitatea beta a canalului epitelial de sodiu. *Celula* . 1994;79:407-414.
32. Findling JW, Raff H, Hansson JH, Lifton RP. Sindromul Liddle: screening genetic prospectiv și secreția de aldosteron suprimată într-o familie extinsă. *J Clin Endocrinol Metab* . 1997;82:1071-1074.
33. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Scurt raport: sindromul Liddle revizuit - o tulburare a reabsorbției sodiului în tubul distal. *N Engl J Med* . 1994;330:178-181.
34. Yamashita Y, și colab. Două cazuri sporadice de sindrom Liddle cauzate de mutații De novo ENaC. *Am J Rinichi Dis* . 2001;37:499-504.
35. Wang C, și colab. Efectul aportului de triamteren și sodiu asupra transportului de sodiu al reninei, aldosteronului și eritrocitelor în sindromul Liddle. *J Clin Endocrinol Metab* . 1981;52:1027-1032.
36. Finantator JW. 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenază: noi răspunsuri, noi întrebări. *Eur J Endocrinol* . 1996;134:267-268.
37. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Hipertensiunea umană cauzată de mutații ale izoenzimei renale a 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei. *Nat Genet* . 1995;10:394-399.
38. Lavery GG, et al. Excesul aparent de mineralocorticoizi cu debut tardiv, cauzat de mutații heterozigote noi ale compusului în gena HSD11B2. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:123-129.
39. Speiser PW, Riddick LM, Martin K, New MI. Investigarea mecanismului hipertensiunii în exces aparent de mineralocorticoizi. *Metabolism* . 1993;42:843-845.
40. Quinkler M, Stewart PM. Hipertensiunea arterială și transferul cortizol-cortizon. *J Clin Endocrinol Metab* . 2003;88:2384-2392.
41. Bilginturan N, Zileli S, Karacadag S, Pirnar T. Brahidactilie ereditară asociată cu hipertensiune arterială. *J Med Genet* . 1973;10:253-259.
42. Toka O, și colab. Efectele clinice ale mutațiilor fosfodiesterazei 3A în hipertensiunea moștenită cu brahidactilie. *Hipertensiune arterială* . 2015;66:800-808.

43. Naraghi R, et al. Compresie neurovasculară la nivelul medulului ventrolateral în hipertensiunea autosomal dominantă și brahidactilie. *Accident vascular cerebral* . 1997;28:1749-1754.
44. Geller DS, et al. Activarea mutației receptorului de mineralocorticoizi în hipertensiune arterială - exacerbată de sarcină. *Știința* . 2000;289:119-123.
45. Garovic VD, Hilliard AA, Turner ST. Forme monogenice de hipertensiune arterială cu renină scăzută. *Nat Clin Pract Nephrol* . 2006;2:624-630.
46. Goldsmith O, Solomon DH, Horton R. Hipogonadism și exces de mineralocorticoizi. Sindromul deficitului de 17-hidroxilază. *N Engl J Med* . 1967;277:673-677.
47. James PA, și colab. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
48. Mancia G, și colab. Orientări ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* . 2013;34:2159-2219.
49. Consorțiul Proiectului 1000 de genomi. O referință globală pentru variația genetică umană. *Natura* . 2015;526:68-74.
50. Ehret GB și colab. Variantele genetice în căile noi influențează tensiunea arterială și riscul de boli cardiovasculare. *Natura* . 2011;478:103-109.
51. Franceschini N, et al. Analiza de asociere la nivel de genom a trăsăturilor tensiunii arteriale la indivizii de ascendență africană dezvăluie gene asociate comune în populațiile africane și non-africane. *Am J Hum Genet* . 2013;93:545-554.
52. Ganesh SK, și colab. Efectele medierii pe termen lung a trăsăturilor cantitative ale tensiunii arteriale asupra detectării asociațiilor genetice. *Am J Hum Genet* . 2014;95:49-65.
53. Johnson T, și colab. Loci de tensiune arterială identificați cu o matrice centrată pe genă. *Am J Hum Genet* . 2011;89:688-700.
54. Kato N, și colab. Studiul de asociere la nivelul genomului trans-ancestrală identifică 12 loci genetici care influențează tensiunea arterială și implică un rol pentru metilarea ADN-ului. *Nat Genet* . 2015;47:1282-1293.
55. Kato N, și colab. Meta-analiză a studiilor de asociere la nivelul genomului identifică variante comune asociate cu variația tensiunii arteriale la estul asiatic. *Nat Genet* . 2011;43:531-538.
56. Levy D, și colab. Studiu de asociere la nivel de genom al tensiunii arteriale și hipertensiunii arteriale. *Nat Genet* . 2009;41:677-687.
57. Newton-Cheh C, și colab. Studiul de asociere la nivelul genomului identifică opt loci asociați cu tensiunea arterială. *Nat Genet* . 2009;41:666-676.
58. Padmanabhan S, și colab. Studiul de asociere la nivel de genom al extremelor tensiunii arteriale identifică varianta în apropierea UMOD asociată cu hipertensiunea arterială. *PLoS Genet* . 2010;6. e1001177.
59. Salvi E, et al. Studiul de asociere la nivelul genomului utilizând o matrice de polimorfism cu un singur nucleotid de densitate mare și un design caz-control identifică un nou locus esențial de susceptibilitate a hipertensiunii în regiunea promotoare a NO sintazei endoteliale. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:248-255.
60. Simino J, și colab. Interacțiuni gene-vârste în reglarea tensiunii arteriale: o investigație la scară largă cu CHARGE, Global BPgen și ICBP Consortia. *Am J Hum Genet* . 2014;95:24-38.
61. Tragante V, et al. Meta-analiză centrată pe gene la 87.736 de indivizi de origine europeană identifică mai multe loci legate de tensiunea arterială. *Am J Hum Genet* . 2014;94:349-360.
62. Wain LV, și colab. Studiul de asociere la nivelul genomului identifică șase loci noi care influențează presiunea pulsului și presiunea arterială medie. *Nat Genet* . 2011;43:1005-1011.
63. Zhu X, și colab. Meta-analiză a trăsăturilor corelate prin statistici rezumative din GWAS cu o aplicație în hipertensiune arterială. *Am J Hum Genet* . 2015;96:21-36.
64. Chasman DI, Giulianini F. Metrici de îmbogățire specifice celulelor pentru suprapunerea semnalelor de la GWAS cu situsurile de hipersensibilitate la DNază. În: *Reuniunea anuală a Societății Americane de Genetică Umană 2013* . Boston: Societatea Americană de Genetică Umană; 2013.
65. Newton-Cheh C, și colab. Asocierea variantelor comune în NPPA și NPPB cu peptidele natriuretice circulante și tensiunea arterială. *Nat Genet* . 2009;41:348-353.
66. Takeuchi F, și colab. Tensiunea arterială și hipertensiunea arterială sunt asociate cu 7 loci în populația japoneză. *Circulația* . 2010;121:2302-2309.
67. Ganesh SK, și colab. Loci care influențează tensiunea arterială identificați folosind o matrice centrată pe gene cardiovasculare. *Hum Mol Genet* . 2013;22:1663-1678.
68. Johnson AD, și colab. Asocierea genelor țintă a medicamentelor pentru hipertensiune arterială cu tensiunea arterială și hipertensiunea arterială la 86.588 de persoane. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:903-910.
69. Wang Y, și colab. Din copertă: studiul de asociere a întregului genom identifică STK39 ca o genă de susceptibilitate la hipertensiune arterială. *Proc Natl Acad Sci USA* . 2009;106:226-231.
70. Fox ER, și colab. Asocierea variației genetice cu tensiunea arterială sistolică și diastolică în rândul afro-americanilor: studiul privind resursele Asociației Candidate Gene. *Hum Mol Genet* . 2011;20:2273-2284.
71. Parmar PG, et al. Consorțiul internațional GWAS identifică noi loci asociați cu tensiunea arterială la copii și adolescenți. *Circ Cardiovasc Genet* . 2016;9:266-278.

7

Inflamație și imunitate în Hipertensiune arterială



David G. Harrison și Kenneth E. Bernstein

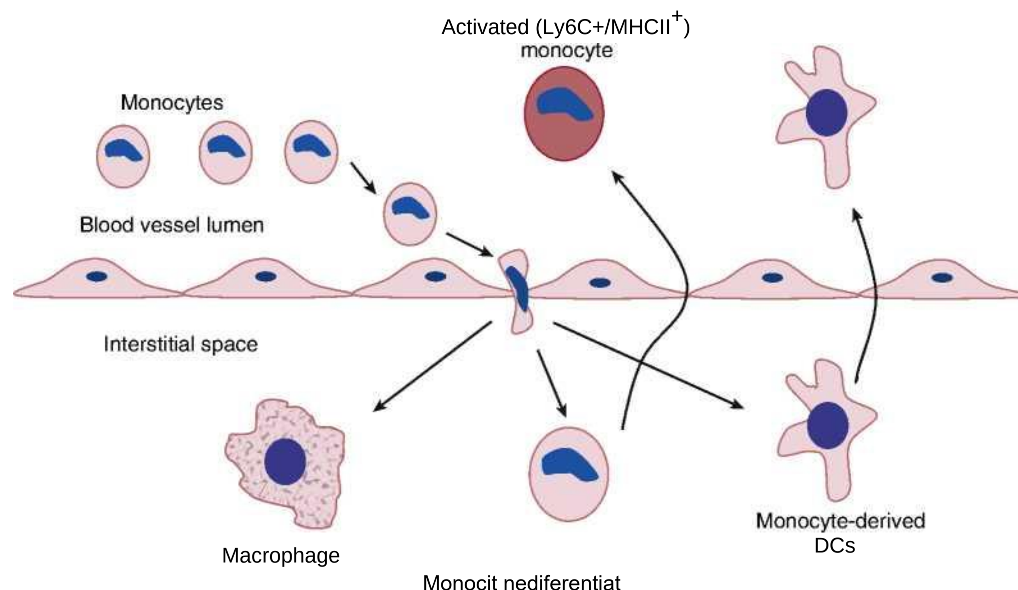
Aproximativ o treime din populația occidentală are hipertensiune arterială, iar această boală devine mai frecventă odată cu îmbătrânirea. Această boală este, de asemenea, un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare, care provoacă accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, insuficiență renală și declin cognitiv. În ciuda frecvenței hipertensiunii arteriale și a impactului său profund asupra sănătății umane, cauza exactă a majorității cazurilor de hipertensiune umană rămâne în esență necunoscută. Au fost identificate cauze monogenice rare ale hipertensiunii arteriale, dar sunt extrem de rare și nu se crede că stau la baza majorității cazurilor de hipertensiune arterială. Dereglarea semnalizării neuronale centrale, disfuncția renală și modificările reactivității vasculare au fost toate implicate, dar o - înțelegere concisă a modului în care acestea devin anormale și a modului în care interacționează pentru a produce hipertensiune clinică a fost evazivă. Mai multe studii de asociere la nivelul genomului (GWAS) au identificat loci genetici asociati cu hipertensiunea arterială, dar ce le-ar putea lega împreună și de fapt declanșează boala clinică este necunoscut. În ultimii câțiva ani, a devenit evident că hipertensiunea arterială este adesea însoțită de un proces inflamator în care celulele imune se infiltrează și modifică funcția și structura rinichilor și a - sistemului vascular. După cum sa subliniat în acest capitol, o paradigmă în curs de dezvoltare este că această reacție inflamatorie promovează nu numai creșterea tensiunii arteriale, ci și afectarea organelor terminale asociată cu hipertensiunea arterială.

Inflamația este răspunsul biologic la organismele invadatoare , iritanții sau leziuni și este esențială pentru combaterea organismelor invadatoare, corpi străini și neoplazie. Din păcate, inflamația devine ocazional excesivă și persistă dincolo de insulta inițială, contribuind la numeroase procese degenerative cronice. Celsus a descris semnele cardinale ale inflamației ca dolor, rubor, calori și tumoră (adică durere, căldură, roșeață și umflare). În special, acestea sunt în mare parte - fenomene vasculare mediate de vasodilatație, permeabilitate crescută și, în unele cazuri, eliberarea de mediatori ai durerii, cum ar fi endotelina-1 și substanța P din celulele vasculare. Un aspect fundamental al inflamației este infiltrarea celulelor imune prin peretele vasului în interstițiul țesutului afectat, guvernată de producția endotelială de molecule de adeziune care promovează inițial lipirea celulelor imune de suprafața endotelială și chemokine care favorizează diapedeza acestor celule prin joncțiunile dintre celulele endoteliale. Acest ultim eveniment implică interacțiuni moleculare între leucocite și endoteliu și distanțarea și slăbirea joncțiunilor celulelor endoteliale. [1] Un aspect cu adevărat miraculos al acestui proces este că există o - creștere concomitentă a celulelor imune ale liganzilor care recunosc - moleculele de adeziune exprimate de endoteliul activat, localizand procesul inflamator la locurile de infecție sau leziune.

CONSIDERAȚII GENERALE ALE SISTEMULUI IMUNO

Cele două brațe majore ale sistemului imunitar sunt imunitatea înnăscută și adaptativă. Imunitatea înnăscută include mediatori chimici și umorali, cum ar fi oxidul nitric, speciile reactive de oxigen (ROS), complementul, proteinele de fază acută, chemokinele și citokinele. [2] Anticorpii naturali ai imunoglobulinei M (IgM) și imunoglobulinei G3 (IgG3), produși în mare parte de celulele B1, sunt prezenți la sugari și adulți înainte de expunerea la un antigen și conferă protecție înnăscută virusurilor și bacteriilor, dar pot participa și la bolile autoimune precum artrita reumatoidă și lupusul sistemic. [3] Unii anticorpi naturali vizează lectinele, prezente la suprafața microbilor și a celulelor apoptotice. Componentele celulare ale imunității înnăscute includ celule fagocitare, inclusiv granulocite, monocite și macrofage și celule natural killer (NK). Alte celule ale sistemului imunitar înnăscut includ celulele dendritice, celulele T înnăscute γ / δ nou identificate și celulele epiteliale, care oferă o barieră pentru organismele invadatoare. Aceste - caracteristici ale imunității înnăscute au fost revizuite în profunzime recent. [2]

Mai multe componente ale sistemului imunitar înnăscut vor fi discutate mai în detaliu mai târziu, cu toate acestea, menționarea specială a monocitelor și a celulelor derivate din monocite este justificată. Aproximativ 5% până la 10% din leucocitele circulante sunt monocite. Acestea supraviețuiesc în circulație aproximativ una până la două zile și nu suferă o proliferare suplimentară, dar sunt capabile de o diferențiere fenotipică enormă. [4] Un impuls major pentru această diferențiere este transmigrarea acestor celule prin endoteliu care, așa cum am menționat mai devreme, este declanșată de diverși stimuli inflamatori. La intrarea monocitelor în spațiul interstițial, monocitele pot suferi cel puțin trei sorti (Fig. 7.1). Cel mai frecvent recunoscut este conversia lor în macrofage, care rămân în interstițiu și pot fagocita corpuri dăunătoare și eliberează mediatori puternici, inclusiv specii reactive de oxigen (ROS), oxid nitric (NO), citokine și metaloproteine matriceale . Acum este recunoscut că există, de asemenea, o populație de macrofage rezidente în țesut, care nu sunt derivate din monocite circulante, care participă la vindecarea țesuturilor. Spre deosebire de macrofagele derivate din monocite, macrofagele rezidente în țesuturi suferă proliferare și auto-reînnoire. [5] O a doua soartă a monocitelor este să se diferențieze în celule dendritice, celule puternice prezentatoare de antigen pentru activarea celulelor T, care sunt discutate mai pe larg mai târziu. O soartă finală a monocitelor este să reapară din peretele vasului fără diferențiere. [6] Acum se recunoaște că monocitele pot pătrunde în țesuturi, pot dobândi antigene și transporta aceștia către ganglionii limfatici unde pot activa celulele T fără a deveni celule dendritice sau macrofage. Aceste monocite minim diferențiate sunt caracterizate prin expresia lor de suprafață a complexului major de compatibilitate lui de tip II și markerul de activare Ly-6C și o capacitate îmbunătățită de a activa celulele T.



SMOCHIN. 7.1 Destinele monocitelor. La transmigrarea endotelială, monocitele pot deveni macrofage inflamatorii, celule dendritice derivate de monocite sau pot rămâne monocite și reapar într-o stare activată.

Deși sistemul imunitar înnăscut este nespecific și oferă protecție imediată, nu are capacitatea de a spori protecția la provocări antigenice repetate. În schimb, imunitatea adaptivă oferă o apărare puternică și specifică împotriva antigenelor întâlnite anterior. Componentele răspunsului imun adaptiv includ celulele T, responsabile de imunitatea celulară, și celulele B, care la activarea de către celulele T se diferențiază fie în celule plasmatice producătoare de anticorpi de scurtă durată, fie de lungă durată.

Un pas critic în inițierea răspunsului imun adaptativ este absorbția și procesarea antigenelor de către celulele prezentatoare de antigen (APC). Deși mai multe celule pot prezenta antigene, APC-urile majore sunt macrofagele, celulele B și celulele dendritice (DC). Celulele T CD4 $^{+}$ sunt în general activate de peptide care au fost derivate din antigene extracelulare prezentate în contextul complexelor majore de histocompatibilitate (MHC) de tip II, în timp ce celulele T CD8 $^{+}$ sunt activate de antigene intracelulare, cum ar fi virusurile invadatoare, care sunt prezentate de către MHC de tip I. APC-urile care au dobândit antigen sunt supuse maturizării, crescând expresia moleculelor costimulatoare și producția de citokine care pot dirija polarizarea celulelor T. APC activat migrează către organele limfoide secundare și caută o celulă T cu un receptor de celule T care recunoaște și leagă complexul MHC/peptidă. Sinapsa imunologică ulterioară formată de aceste două celule duce la activarea celulelor T, implicând proliferarea, o creștere a producției de citokine și o modificare a receptorilor de suprafață care armează celula pentru a părăsi organul limfoid secundar și a migra către țesuturile periferice inflamate. Celulele B fagocitoză și prezintă antigen și formarea lor a unei sinapse imunologice cu celulele T helper promovând proliferarea lor și formarea de centri germinativi în ganglionii limfatici și locurile terțiare.

Subseturile de celule T prezintă diviziunea sarcinilor. Celulele T - CD4 $^{+}$ sunt condiționate sau polarizate de citokinele pe care le întâlnesc la stimularea inițială, conducând la fenotipuri T helper unice. Celulele TH1 produc citokine proinflamatorii cum ar fi interferonul (IFN) -γ , IL-2 și factorul de necroză tumorală (TNF) a . Celulele TH2 produc IL-4, IL -5 și IL-13, citokine implicate ca răspuns la infecții cu alergeni și helminți. Celulele T $_{H}$ 17 produc citokina unică IL-17 și joacă roluri critice în boli precum psoria sis, encefalita alergică experimentală și boala inflamatorie intestinală. Celulele reglatoare T reprezintă un alt subset de celule T care suprimă răspunsul imun. Celulele T CD8 $^{+}$ activate au activitate citolitică, manifestată în principal prin eliberarea lor
de izoforme de granzimă și perforină, dar pot elibera și citokine și, de fapt, sunt surse majore de IFN- γ . Aceste caracteristici ale imunității adaptive au fost revizuite în profunzime în altă parte. [7]

ASPECTE ISTORICE PRIVIND INFLAMAȚIA ȘI HIPERTENSIUNEA

S-a recunoscut că există o componentă inflamatorie în hipertensiunea umană de mai bine de jumătate de secol și că celulele imune contribuie la creșterea tensiunii arteriale în mai multe modele experimentale. În 1953, Hepinstall a raportat că infiltratele limfocitare au fost observate în mod obișnuit în rinichii oamenilor supuși simpatectomiei și/sau adrenalectomiei pentru hipertensiune arterială. [8] În 1964, White și Olsen au arătat că cortizonul și mercaptopurina ar putea scădea tensiunea arterială într-un model de hipertensiune la șobolan cauzată de infarctul renal. [9] Ulterior, Okuda și Grollman au descoperit că transferul celulelor ganglionilor limfatici de la acești șobolani ar putea crește pasiv tensiunea arterială la receptorii altfel normali. [10] În 1970, Olsen a arătat că perfuzia cronică de angiotensină II la șobolani duce la un infiltrat periarteriolar izbitor de celule limfocitare și monocitare. [11] Curând după aceea, dr. Olsen a demonstrat o infiltrație periarteriolar izbitoare a celulelor imune la oamenii cu hipertensiune arterială și a subliniat că acestea par să fie limfocite și monocite. [12] În 1976, Svendsen a - demonstrat că șoarecii nuzi atimici prezintă hipertensiune tocită ca răspuns la provocarea cu sare de acetat de deoxicorticosteron (DOCA), dar că acest fenotip a fost normalizat prin grefarea țesutului timusului la aceste animale. [13] Ulterior, Olsen a arătat că transferul de splenocite de la șobolani cu hipertensiune cu sare DOCA a conferit o creștere a tensiunii arteriale la șobolanii primitori. [14] S-a demonstrat că serul antitimocitar reduce hipertensiunea la șobolanii hipertensivi spontan. [15] Aceste studii, printre altele, au susținut cu tărie ideea că sistemul imunitar contribuie la hipertensiune arterială prin mecanisme care erau prost înțelese la acea vreme.

Dovezi recente care implică celulele imune în hipertensiune arterială

Progresele în domeniul imunologiei au îmbunătățit semnificativ capacitatea noastră de a înțelege rolul celulelor imune în hipertensiune arterială. Ca exemplu, dezvoltarea șoarecilor lipsiți de gena-1 de activare a recombinării a permis lui Guzik și colab

arată că celulele T sunt esențiale pentru dezvoltarea hipertensiunii . Acestor șoareci le lipsesc atât limfocitele T, cât și limfocitele B și s-a descoperit că prezintă răspunsuri hipertensive tocite fie la infuzia cronică de Ang II, fie la provocarea cu sare DOCA. Reconstituirea celulelor T a restabilit complet hipertensiunea la acești șoareci. Studiile asupra șobolanilor sensibili la sare Dahl au confirmat rolul celulelor T în acest model de hipertensiune arterială sensibil la sare. Studiile mecaniciste la șoareci care nu au proteine costimulatoare ale celulelor T sau diferite citokine, inclusiv IL-17A, IFN -y și IL-6, au ilustrat un rol important pentru acești mediatori în hipertensiune arterială. O noțiune în evoluție este că celulele T CD8 $^{+}$ par să joace un rol important, prin mecanisme care sunt incomplet înțelese. Șoarecii lipsiți în mod specific de celule T CD8 $^{+}$ sunt mai protejați împotriva hipertensiunii decât șoarecii lipsiți de celule T CD4 $^{+}$. [16] Mai mult, celulele T CD8 $^{+}$ circulante la oamenii cu hipertensiune arterială prezintă un fenotip senescent și dovezi de activare. Aceste celule produc cantități mari de IFN -y , care a fost implicat în producerea de leziuni renale și în promovarea producției locale de angiotensinogen în rinichi.

Limfocitele B au fost, de asemenea, implicate în hipertensiune arterială. Chen și colab. au descoperit că hipertensiunea indusă de Ang II este asociată cu o creștere izbitoare a IgG serice și în adventiția aortică și că răspunsul hipertensiv la Ang II este atenuat la șoarecii lipsiți de celule B. [17] Rolurile precise ale celulelor B, producția lor de anticorpi și capacitatea lor de a prezenta antigen celulelor T în hipertensiune arterială rămân neclare. În preeclampsie, anticorpii agonistici împotriva receptorului angiotensinei II de tip 1 joacă un rol important în creșterea tensiunii arteriale. [18]

Există, de asemenea, dovezi substanțiale care susțin rolul celulelor imune înnăscute în hipertensiune arterială. Wenzel și colab. au arătat că hipertensiunea crește acumularea de monocite/macrofage în peretele arterei și ștergerea monocitelor/macrofagelor previne complet hipertensiunea indusă de Ang II la șoareci. [19] Autorii au furnizat dovezi că aceste celule contribuie la producerea de specii reactive de oxigen vasculare și la disfuncția vasculară. Există, de asemenea, dovezi tot mai mari că celulele dendritice, și în special celulele dendritice inflamatorii derivate din monocite, joacă un rol crucial în activarea celulelor T și contribuie la hipertensiune arterială. [20] Celulele Natural Killer (NK), care sunt surse importante de IFN -γ , infiltrează peretele arterial în hipertensiune arterială și par să contribuie la disfuncția vasculară și formarea speciilor reactive de oxigen. [21]

Recent, s-a descoperit că celulele supresoare derivate din mieloid (MDSC) au un efect protector în hipertensiune arterială. [22] Acestea sunt celule imature care pot suprima răspunsurile celulelor T și pot reduce inflamația, mai ales în cazul neoplaziei . Creșterea MDSC în modelele experimentale de hipertensiune și epuizarea acestor celule exacerbează creșterea tensiunii arteriale și leziunile renale, în timp ce transferul adoptiv al acestor celule atenuează hipertensiunea arterială.

Discuția anterioară ilustrează faptul că aproape toate componentele sistemului imunitar contribuie la hipertensiune arterială. Acest lucru este tipic pentru multe afecțiuni inflamatorii și reflectă interdependența imunității înnăscute, adaptative, celulare și umorale.

MECANISME DE BAZĂ PRIN CARE INFLAMAREA CONTRIBUIE LA HIPERTENSIUNEA

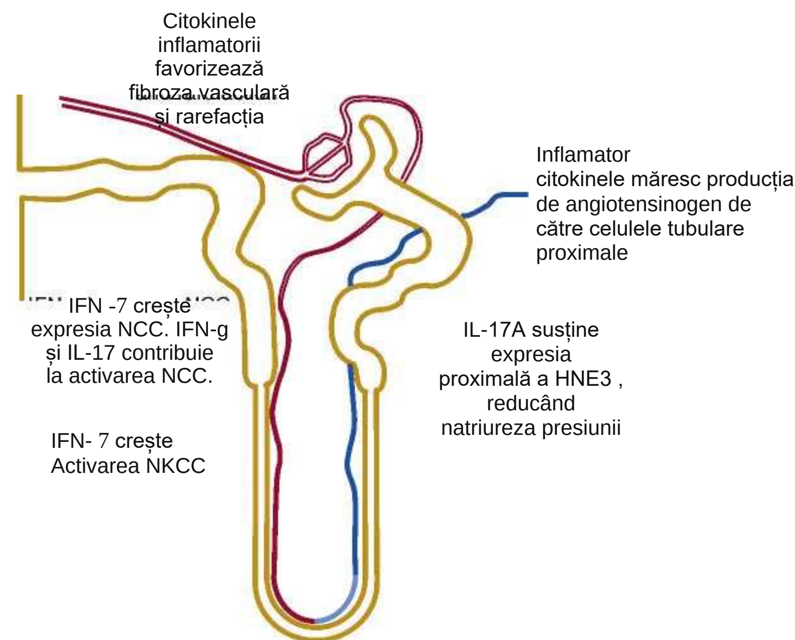
Înainte de a discuta despre modul în care celulele imune contribuie la hipertensiune arterială , este util să luăm în considerare mecanismele acceptate în prezent de hipertensiune arterială pentru a începe să înțelegem modul în care celulele inflamatorii ar putea afecta aceste procese. După cum sa discutat în introducere , există o dezbatere substanțială cu privire la etiologia majorității cazurilor de hipertensiune arterială la adult. Într-adevăr, originile hipertensiunii sunt probabil diverse. Cu toate acestea, perturbările funcției renale, ale funcției vasculare și ale controlului neuronal central sunt susținute de investigații ample. Există dovezi convingătoare că trebuie să existe un anumit grad de disfuncție renală

pentru a susține hipertensiunea arterială. Aceasta se bazează pe conceptul curbei de natriureză a presiunii în care o creștere a tensiunii arteriale duce la o diureză rapidă, restabilind tensiunea arterială la punctul de referință inițial. În schimb, o scădere a tensiunii arteriale duce la o reducere a producției de urină, ceea ce duce la retenția de volum și de sodiu până când tensiunea arterială crește la punctul de referință. Guyton a subliniat că toate formele de hipertensiune sunt, prin urmare, asociate cu o resetare a acestui punct de referință la un nivel mai înalt, astfel încât rinichii să nu mai răspundă cu diureză la acest nivel mai ridicat de presiune. [23] Deși insuficiența renală evidentă este adesea asociată cu hipertensiunea arterială, modificările curbei presiunii natriurezei pot implica modificări subtile ale funcției renale care nu se manifestă prin scăderea ratei de filtrare glomerulară sau creșterea azotului ureic din sânge sau a creatininei serice. [24] De fapt, cauzele monogenice ale hipertensiunii arteriale, inclusiv sindromul Liddle și pseudohiperaldosteronismul de tip II, implică o resorbție crescută de sodiu în nefronul distal, cu funcție renală normală. Factorii autocrini și paracrini, inclusiv Ang II, oxidul nitric, speciile reactive de oxigen, endotelina-1 și pros taglandinele influențează transportul renal de sodiu și acțiunile lor asupra nefronului au fost implicate în hipertensiune arterială. Mulți stimuli extrarenali, inclusiv catecolaminele, aldosteronul, vasopresina și, după cum s-a discutat mai târziu, citokinele inflamatorii, pot afecta curba natriurezei presiunii fără a provoca modificări vizibile ale parametrilor funcției renale. După cum se discută mai târziu în acest capitol, mai multe citokine eliberate de celule imune afectează funcția tubulară și vasculară și par să promoveze retenția de sodiu și volum în hipertensiune arterială (Fig. 7.2) .

Tensiunea arterială este produsul debitului cardiac și rezistenței vasculare sistemice și, prin urmare , este de așteptat ca o creștere a volumului sanguin și a debitului cardiac să crească tensiunea arterială. Rezistența vasculară, și în special rezistența vasculară renală, este crescută în multe cazuri de hipertensiune arterială esențială umană, sugerând o etiologie vasculară. [24] Într-adevăr, hipertensiunea este asociată cu mai multe perturbări ale funcției și structurii vasului de rezistență (Fig. 7.3) . Vasodilatația, în special cea mediată de producția de oxid nitric endotelial, este adesea compromisă în hipertensiune arterială și remodelare vasculară, implicând o creștere a grosimii mediale și o scădere a diametrului lumenului, este frecventă. [25] Aceste efecte sunt parțial mediate de stimularea cu citokine a speciilor reactive de oxigen. [26,27] Fibroza vasculară apare atât la nivelul circulației de rezistență, cât și după cum se discută mai târziu, în vasele mai mari. Rarefecția vasculară , sau dispariția capilarelor și a vaselor mici de rezistență, este, de asemenea, o consecință comună a hipertensiunii. [28] Aceste procese dezactivează autoreglarea adecvată și au ca rezultat creșterea rezistenței vasculare sistemice.

Un mecanism vascular emergent al hipertensiunii arteriale se referă la rigidizarea arterelor mari centrale și în special a aortei. Deși vasele mari nu au fost considerate importante în reglarea rezistenței vasculare sistemice, a devenit clar că rigidizarea aortei este un precursor comun al hipertensiunii arteriale. [29] Arterele centrale se extind în timpul sistolei, găzduind o porțiune din sângele ejectat și se retrag în diastola, propulsând sângele către țesuturile distale. În acest fel arterele sănătoase mențin perfuzia diastolică. Rigidizarea aortei este detectată clinic ca o creștere a vitezei undei pulsului și devine anormală într-o varietate de condiții, inclusiv în vârstă, diabet, obezitate, abuz de tutun și hipertensiune arterială. În studiile populaționale mari, rigidizarea aortei precede dezvoltarea hipertensiunii arteriale cu câțiva ani. Mecanismele precise care leagă rigidizarea aortei de apariția treptată a hipertensiunii rămân nedefinite, dar implică probabil modificări ale conturului undei de puls care ajung la țesuturile periferice precum rinichiul, [30.] microcirculația și creierul, ducând în cele din urmă la deteriorarea acestor țesuturi. Într-adevăr, rigidizarea aortei prefigurează afecțiuni precum insuficiența renală, insuficiența cardiacă, ateroscleroza, accidentul vascular cerebral și demența.

În plus față de cauzele renale și vasculare ale hipertensiunii arteriale, există dovezi convingătoare că perturbări ale sistemului central



SMOCHIN. 7.2 Alterări ale funcției vasculare și tubulare renale cauzate de citokinele inflamatorii derivate din studiile cu șoareci knockout. IL-17A previne reglarea în jos a schimbătorului de hidrogen/sodiu-3 (HNE3) în tubul proximal. IFN- γ mărește activarea cotransportatorului de sodiu/potasiu/clorură (NKCC) în membrul ascendent gros al ansei lui Henle. Atât IFN- γ cât și IL-17A cresc fosforilarea și activarea cotransportatorului de sodiu/clorură (NCC), iar IFN- γ crește nivelurile de proteine ale acestui transportor în tubul contort distal. S-a demonstrat că mai multe citokine îmbunătățesc producția de angiotensinogen de către celulele tubulare renale, promovând producția intrarenală de Ang II.

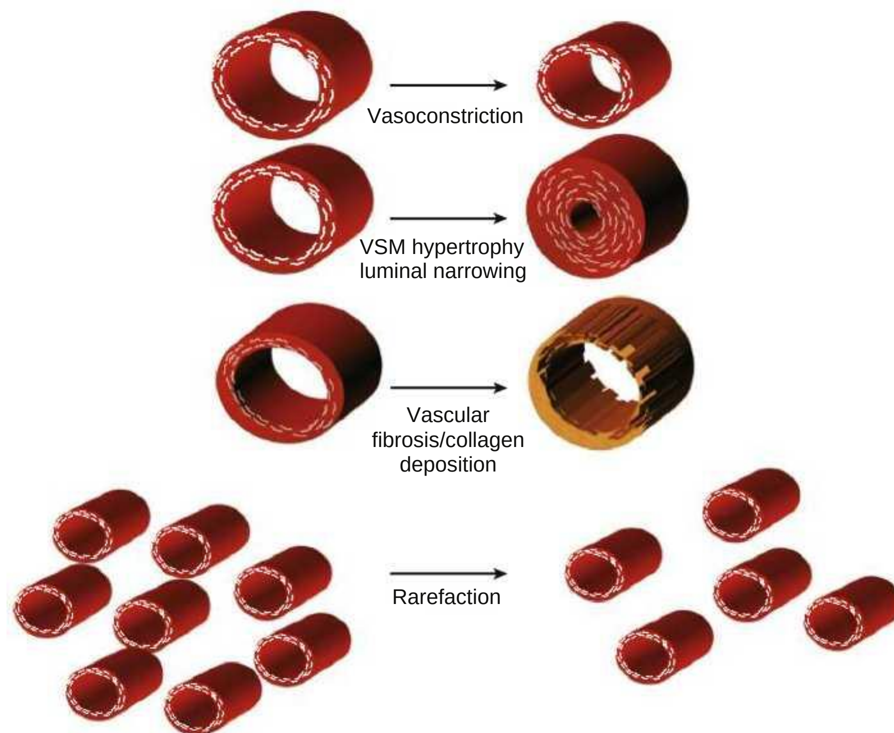
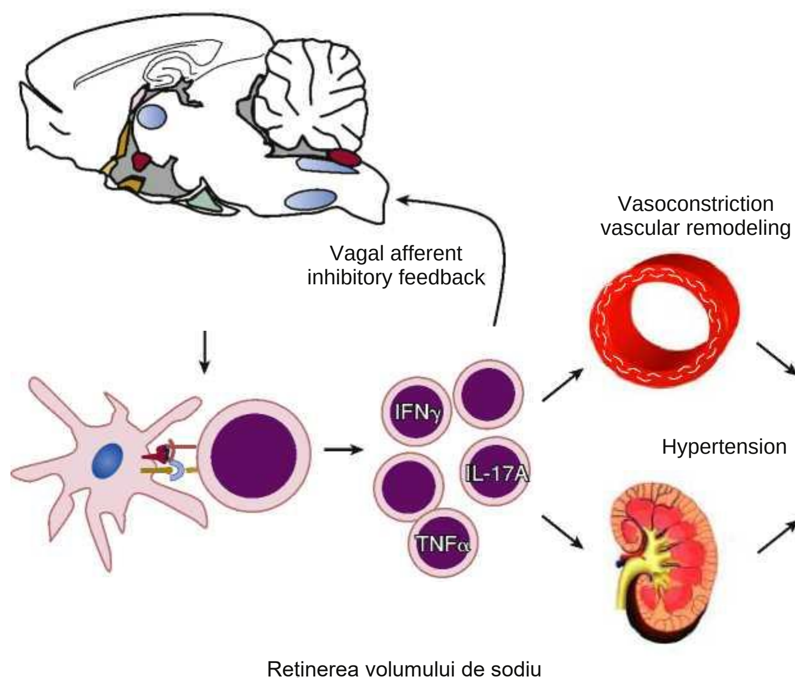


FIG. 7.3 Alterations of vascular function by inflammatory cytokines. Studies using knockout mice and cytokine antagonist indicate that IL-17A and TNFα contribute to reductions of endothelium-dependent vasodilatation, in part by increasing vascular superoxide production. IL-17A and TNFα have likewise been shown to enhance vascular smooth muscle superoxide production. IL-17A stimulates phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase at an inhibitory site (threonine 495), reducing nitric oxide production. Treatment with TNFα antagonists or knockout of IL-17A reduces vascular smooth muscle hypertrophy in response to hypertension. Cytokines including IL-17A and TNFα promote vascular smooth muscle production of reactive oxygen species that in turn alter vasomotion and can enhance vascular smooth muscle hypertrophy. T cell-released cytokines also seem to mediate both vascular fibrosis and rarefaction.



SMOCHIN. 7.4 Axa neuroimunitară în hipertensiune arterială integrează disfuncția renală și vasculară. Semnalele de la sistemul nervos central promovează activarea celulelor T, în parte prin stimularea celulelor prezentatoare de antigen. Celulele T activate și monocitele/macrofagele infiltrează rinichii și sistemul vascular, sporind vasoconstricția, remodelarea vasculară și retenția renală de sodiu. Aferentele vagale care decurg din țesuturile inflamate trimit semnale inhibitoare pentru a reduce inflamația. Acest reflex neuroimun poate fi perturbat în hipertensiune arterială, promovând inflamația în continuare.

sistemul nervos contribuie la hipertensiune arterială. Lamina terminală a creierului anterior este compusă din organul subfornic (SFO), zona preoptică mediană (MPO) și organul vasculosum al terminalului lateral (OVLT). SFO și OVLT posedă bariere hemato-encefalice slab dezvoltate și sunt sensibile la mediatorii circulanți, cum ar fi angiotensina II și sarea, care măresc arderea neuronală în aceste structuri și au intrare în hipotalamus și în special în nucleul paraventricular. Nucleul paraventricular (PVN) oferă, la rândul său, intrare către medula rostroventrală laterală a trunchiului cerebral. Această ultimă structură integrează intrarea baroreflexului cu semnalele care provin din centrii superiori pentru a regla tensiunea arterială. Hipertensiunea arterială este asociată cu declanșări neuronale anormale, semnalizare crescută a angiotensinei II și semnalizare oxidativă în toate aceste structuri. Important, leziunile din aceste structuri și blocarea locală a sistemului renină angiotensină au efecte profunde asupra tensiunii arteriale. De exemplu, leziunile regiunii ventriculului trei anteroventral (AV3V), care perturbă fibrele de la SFO la OVLT, previn majoritatea formelor de hipertensiune experimentală. De asemenea, injectarea de agenți de blocare a receptorilor de angiotensină în medula ventrolaterală (RVLM) previne hipertensiunea arterială. Un concept în curs de dezvoltare este cel al axei neuroimune, în care fluxul simpatic modulează activarea celulelor imune (Fig. 7.4) , în timp ce semnalele aferente de la periferie inhibă în continuare fluxul simpatic. Există dovezi că această buclă inhibitorie este perturbată în hipertensiune arterială. [31]

ROLUL IMUNITĂȚII ȘI INFLAMAȚIEI CA MEDIATORI HIPERTENSIUNII

A fost dificil de înțeles cum interacționează rinichiul, sistemul vascular și creierul pentru a regla tensiunea arterială. Un concept în curs de dezvoltare este că celulele imune sunt activate și se infiltrează în aceste diferite organe și pot servi la transmiterea și intensificarea modificărilor funcției creierului, sistemului vascular și rinichilor. Trebuie subliniat că, în general, inflamația nu este gândită pentru a provoca hipertensiune arterială de la sine, dar pentru a intensifica disfuncția rinichilor, a sistemului vascular și a sistemului nervos central și pentru a exacerba hipertensiunea arterială. Astfel, transformarea hipertensiunii ușoare sau prehipertensiunii în hipertensiune clinică ar putea marca activarea sistemului imunitar și inflamația în diferite organe terminale. Mai multe evenimente generale mediate de celulele inflamatorii contribuie la acest proces, așa cum se discută mai târziu.

Eliberarea de citokine

Un rol predominant al aproape tuturor celulelor imune este de a elibera diverse citokine. Acestea sunt extrem de puternice și acționează local pentru a afecta celulele adiacente, inclusiv celulele tubulare vasculare și renale. Mai multe citokine derivate din celule T, macrofage și celule dendritice au fost implicate în hipertensiune arterială, inclusiv interleukina IL-6, IL-17A, IFN -y și TNFa . Ca exemplu , hipertensiunea arterială la șoarecii lipsiți de IL-17A este tocită și acești șoareci nu prezintă modificări ale vasodilatației dependente de endoteliu sau creșteri ale producției de superoxid vascular ca răspuns la perfuzia Ang II. [32] Aplicarea directă a acestei citokine la segmentele vasculare inhibă producția endotelială de NO, iar perfuzia de IL-17A crește tensiunea arterială prin mecanisme care implică activarea Rho kinazei. [33] IFN- γ a fost, de asemenea, implicat în cauzarea leziunilor tisulare și a disfuncției în hipertensiune arterială. Hipertensiunea indusă de Ang II crește producția de celule T de IFN- γ la șobolani și șoareci, iar această citokină a fost implicată în leziuni cardiace și renale. [34-36] Șoarecii care nu au factorul de transcripție cutia T exprimat în celulele T (Tbet), care este esențial pentru producerea de IFN- γ , sunt protejați împotriva disfuncției endoteliale și au expresia vasculară redusă a mai multor subunități NADPH oxidazei. [21] De asemenea, șoarecii lipsiți de IL-6 sunt protejați în mod semnificativ împotriva hipertensiunii induse de Ang II prin mecanisme care implică calea Janus kinazei 2/transducția semnalului și activatorul transcripției 3 (JAK2/STAT3). [37]

Deși cercetările substanțiale s-au concentrat pe acțiunile vasculare

ale acestor citokine, există și dovezi substanțiale

că acești mediatori modifică funcția renală în moduri care ar putea promova hipertensiunea arterială. Interleukina 6 produsă de celulele înnăscute joacă un rol critic în deformarea celulelor T pentru a produce IL-17, dar promovează și producția de angiotensinogen de către celulele tubulare renale, promovând producția intrarenală de Ang II. S- a demonstrat de asemenea că IFN- y induce producția de angiotensinogen în aceste celule. Un alt efect major al citokinelor este creșterea retenției tubulare renale de sodiu. Am arătat recent că modificările în expresia și activarea transportorului tubular renal de sodiu cauzate de Ang II sunt tocite la șoarecii lipsiți fie de IFN- γ, fie de IL-17A. Aceste modificări sunt paralele cu o reducere a efectelor antidiuretice și antinatriuretice ale Ang II. Astfel, celulele imune care se infiltrează în rinichi în hipertensiune arterială probabil produc aceste citokine, care la rândul lor afectează producția locală de Ang II și sporesc retenția de sodiu.

Există tot mai multe dovezi că inflamația din sistemul nervos central contribuie la hipertensiune arterială. Shi și colab. au demonstrat că celulele microgliale din nucleul paraventricular (PVN) al hipotalamusului șobolanilor cu hipertensiune indusă de Ang II produc cantități crescute de IL-1 β , IL-6 și TNF α în comparație cu șobolanii infuzați cu simulare. [38] Infuzia intracerebroventriculară (ICV) a antibioticului minociclină, care suprimă activarea microg lială, a scăzut producția acestor citokine, a scăzut nivelul sistemic de norepinefrină și a redus atât tensiunea arterială, cât și hipertrofia ventriculară stângă la aceste animale. Autorii au demonstrat în continuare că expresia adenovirală a citokinei antiinflamatorii IL-10 în nucleul paraventricular a scăzut, de asemenea, tensiunea arterială și a redus hipertrofia ventriculului stâng, în timp ce perfuzia ICV de IL-1 β a indus - hipertensiune. Într-un studiu similar, acești investigatori au arătat că transplantul de măduvă osoasă de la șobolani Wistar Kyoto normali la șobolani hipertensivi spontan a redus activarea celulelor microgliale și a tensiunii arteriale la șoarecii primitori. [39] Pallow și colab. au arătat că hipertensiunea indusă de Ang II este asociată cu o creștere a infiltrației celulelor T în jurul organului subfornic al creierului și că aceasta este dependentă de sex40 · Eliminarea unei enzime antioxidante în organele paraventriculare ale creierului, care a crescut fluxul simpatic, a crescut atât tensiunea arterială, cât și activarea celulelor T. [41] În schimb, ștergerea unei componente a NADPH oxidazei, care scade fluxul simpatic, a redus activarea celulelor T. [42] Recent, am arătat că denervarea renală a redus semnificativ activarea celulelor dendritice și a celulelor T în rinichi și a oferit dovezi că rinichiul ar putea fi un loc major al activării imune. [43] Șoarecii expuși la o paradigmă de stres emoțional dezvoltă hipertensiune arterială și activarea celulelor T, în timp ce șoarecii lipsiți de celule T sunt protejați împotriva hipertensiunii induse de stres. [44]

Leziuni oxidative

Multe dintre efectele acestor citokine și celule imune sunt legate de stresul oxidativ și leziuni. Celulele fagocitare precum monocitele/macrofagele folosesc NADPH oxidaza pentru a genera cantități mari de ROS la activare și sunt probabile surse de ROS atunci când se acumulează în vasele de sânge sau rinichi. Șoarecii cărora le lipsesc diverse componente ale acestui complex enzimatic sunt parțial protejați împotriva diferitelor forme de hipertensiune experimentală. [45-48] Mai mult, citokinele precum IFN- y , TNF a , IL-6 și IL-17 îmbunătățesc expresia subunităților NADPH oxidazei în diferite celule, crescând producția de superoxid vascular. [26,49-51] În vase, ROS inactivează oxidul nitric, promovează vasoconstricția, sporește hipertrofia și creșterea mușchilor netezi vasculari și activează metaloproteinazele matriceale, care facilitează remodelarea vasculară. ROS promovează, de asemenea, apoptoza, care contribuie la rarefacția vasculară . În rinichi, pe lângă promovarea vasoconstricției renale , s-a demonstrat că ROS activează transportul de sodiu în tubul proximal, membrul ascendent gros medular și în canalul colector cortical. Există, de asemenea, dovezi care susțin rolul ROS în modularea leziunii podocitelor. [52] Aceste efecte ale ROS în hipertensiune arterială au fost revizuite anterior în profunzime. [53]

Reorganizarea matricei

Hipertrofia vasculară, îngustarea luminală și rarefacția sunt obișnuite în hipertensiune arterială și predispun la creșterea rezistenței vasculare sistemice întâlnite în această boală. Pentru ca celulele să prolifereze, să-și schimbe dimensiunea sau să migreze, trebuie să existe o degradare a matricei extracelulare care înglobează celulele. Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt mediatori majori ai acestui proces. Deși aproape toate celulele pot produce aceste enzime puternice, celulele sistemului imunitar înnăscut, inclusiv macrofagele, monocitele, neutrofilele și mastocitele sunt surse majore. [54] Aceste enzime pluripotente nu numai că degradează matricea, dar pot activa alte enzime, pot elibera mediatori legați de celule, promovează calcificarea țesuturilor și pot îmbunătăți apoptoza , necroza și senescența celulară. [55] Peptidele scurte eliberate de MMP au fost denumite matrikine care activează alte celule imune. [56] O consecință importantă a activării MMP este conversia factorului de creștere transformator latent β (TGF β) în TGF β activ , care prin semnalizarea sa prin căile Smad, joacă roluri multiple în depunerea matricei. [57] Smads acționează ca factori de transcripție care promovează sinteza colagenului și, de asemenea, semnalează formarea miofibroblastelor, surse majore de matrice extracelulară. TGF β este un produs al celulelor prezentatoare de antigen, inclusiv macrofage și celule dendritice și este, de asemenea, un modulator important al formării celulelor T reglatoare. [58] IL-17A, eliberată de celulele T CD4 $^{+}$ activate stimulează fibroblastele să producă mai multe izoforme de colagen și fibro nectină prin p38MAP kinaza. [59] O consecință renală importantă a depunerii matricei este nefroscleroza, un semn distinctiv al bolii renale hipertensive, o cauză majoră a insuficienței renale. [60]

A devenit din ce în ce mai evident că celulele specializate asemănătoare monocitelor, adesea numite fibrocite, joacă un rol major în fibroza tisulară. [61,62] Acestea sunt celule derivate din măduva osoasă care sunt recrutate în locurile de inflamație într-un mod similar cu alte monocite și sunt caracterizate prin producția robustă de col lagen și fibronectină. Am descoperit recent că aproximativ 60% din celulele care formează colagenul din aortă sunt măduve osoase derivate în hipertensiune arterială experimentală. [63] În mod interesant, fibroblastele rezidente par să reprezinte mai puțin de 20% din celulele formatoare de colagen ale aortei, subliniind complexitatea acestui proces și importanța celulelor imune în fibroza tisulară.

Chimiotaxie îmbunătățită

O observație recurentă în hipertensiunea arterială este că produsele celulelor imune din rinichi și vasele de sânge sporesc acumularea altor celule imune. De exemplu, atunci când hipertensiunea este indusă la șoarecii lipsiți de IL-17A, există o scădere marcată a prezenței celulelor T și a monocitelor/macrofagelor în vasele de sânge. De asemenea, acumularea vasculară a tuturor leucocitelor cauzată de perfuzia cronică de Ang II este redusă la șoarecii lipsiți de limfocite. [64] Acest lucru este probabil deoarece citokinele precum IL-17A și TNF α promovează producția de chemokine care atrag alte celule imune. [65] În plus, aceste citokine pot promova activarea endotelială și exprimarea moleculelor de adeziune care sporesc atracția altor celule imune. [66] Această interacțiune subliniază natura feed forward a răspunsului inflamator care poate apărea în hipertensiune arterială și ilustrează importanța interacțiunilor locale dintre celulele imune înnăscute și adaptive.

MECANISME DE ACTIVARE IMUNĂ ÎN HIPERTENSIUNE: ROL POSIBIL AL NEOANTIGENELOR

Mecanismele care stau la baza activării celulelor T în hipertensiune arterială și boli cardiovasculare asociate rămân nedefinite. După cum sa discutat mai devreme, aceasta implică în general prezentarea unui antigen la o celulă T care are un receptor de celule T care recunoaște peptida antigenică legată de o proteină complexă de histocompatibilitate majoră. În mai multe afecțiuni, inclusiv neoplazie,

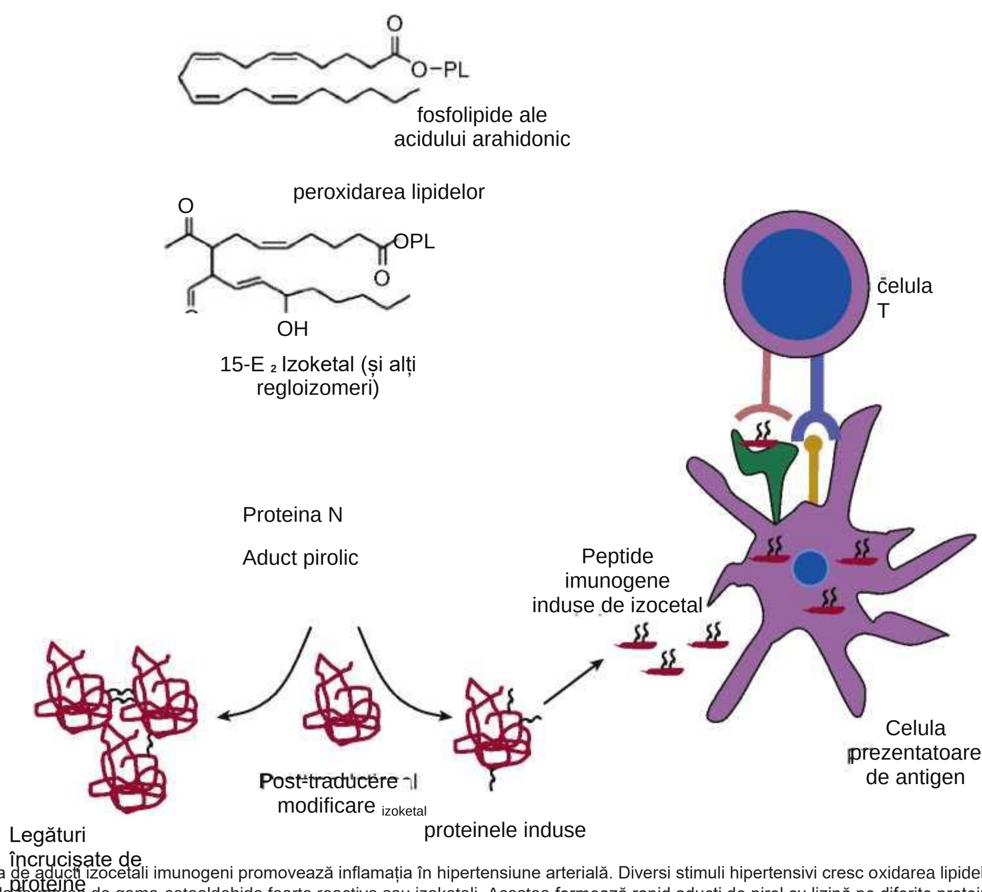
aterosceroza, diabetul de tip 1 și autoimunitatea, se crede că auto-proteinele sunt modificate pentru a deveni neoanti gens. Recent am descoperit o astfel de modificare post-translațională care implică aducția de gamma cetoaldehide sau izoketali la proteine, care pare să producă neoantigene la șoarecii hipertensivi. [20,67] Gamma cetoaldehidele sunt produși de oxidare ai acizilor grași și se ligă rapid la lizinele proteice. Acești aducti proteici se formează în celulele dendritice ale animalelor hipertensive și sunt prezentați în contextul complexelor majore de histocompatibilitate clasa 1 (Fig. 7.5) . Expunerea celulelor dendritice murine la proteinele induse de gamma cetoaldehidă le stimulează să conducă proliferarea celulelor T de memorie ale șoarecilor hipertensivi, iar eliminarea gamma cetoaldehidelor previne hipertensiunea și previne imunogenitatea celulelor dendritice. Am observat, de asemenea, cantități crescute ale acestor aducti în monocitele oamenilor cu hipertensiune arterială. Astfel, modificarea auto-proteinelor în acest mod ar putea servi ca declanșator pentru activarea celulelor T în hipertensiune arterială și boli cardiovasculare asociate. Acest proces ilustrează, de asemenea, un nou mecanism prin care evenimentele oxidative pot contribui la hipertensiune arterială.

Relevanța memoriei imune în hipertensiune arterială

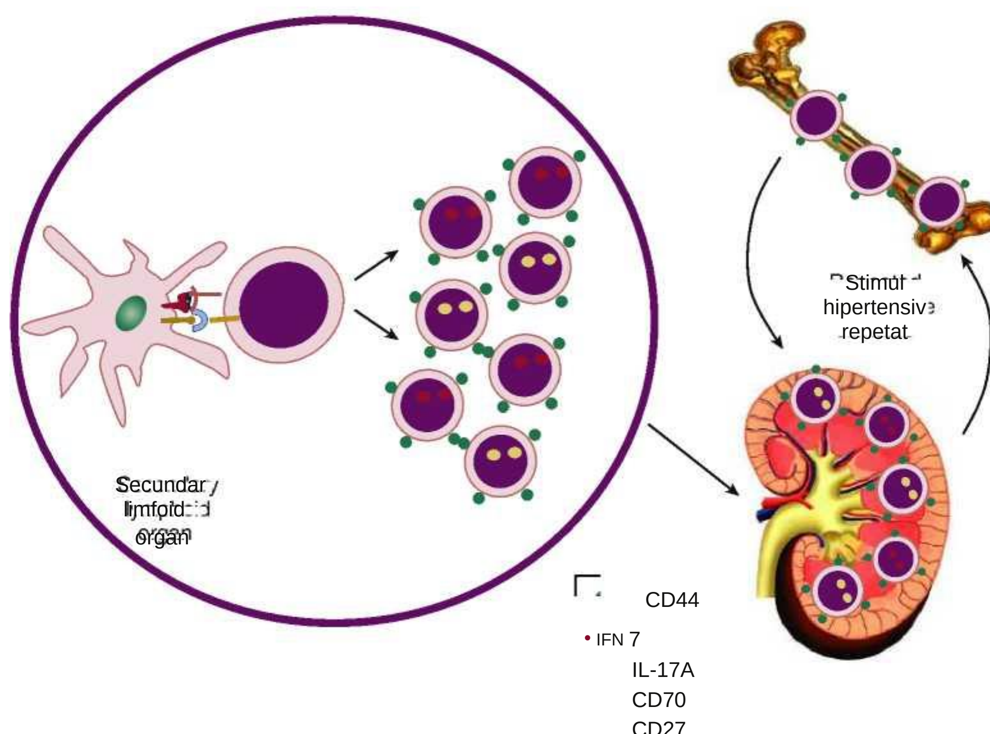
O caracteristică cardinală a imunității adaptive este memoria sau capacitatea sistemului imunitar de a răspunde la o a doua expunere antigenică cu un răspuns care este mai rapid și mai robust decât răspunsul la prima expunere. La o expunere inițială la antigen, celulele T naive proliferează și devin celule efectoare activate. Cele mai multe dintre aceste celule mor în cele din urmă; cu toate acestea, câteva rămân ca celule T de memorie. Am descoperit că aceste celule T de memorie sunt surse majore de citokine în interior rinichii și că aceste celule se acumulează în măduva osoasă a șoarecilor expuși la stimuli hipertensivi repeți. [68] Mai mult, am observat că aceste celule de memorie par să promoveze hipertensiunea severă la un al doilea stimul hipertensiv care în mod normal nu ar crește tensiunea arterială de la sine. Aceste constatări ar putea avea relevanță pentru condiții clinice, cum ar fi stresul emoțional repetat, apneea în somn (care provoacă creșteri repetate ale tensiunii arteriale în timpul episoadelor apneice) sau preeclampsie. Relevant pentru această ultimă afecțiune, preeclampsia predispune femeile la evenimente cardiovasculare și hipertensiune pe tot parcursul vieții. [69,70] Este interesant de speculat că celulele T de memorie, care pot supraviețui zeci de ani la oameni, ar putea sensibiliza acești indivizi să dezvolte hipertensiune ca răspuns la insulte altfel ușoare care în mod normal nu ar crește tensiunea arterială. O paradigmă a modului în care celulele T de memorie sunt probabil activate ca răspuns la stimuli hipertensivi repetați este ilustrată în Fig.7.6 .

IMPLICAȚII CLINICE PRIVIND INFLAMAȚIA ÎN HIPERTENSIUNEA

Deși există date substanțiale care susțin rolul inflamației în modelele experimentale de hipertensiune arterială, există o lipsă de astfel de date la om. Nivelurile de proteină C-reactivă (CRP) se corelează cu tensiunea arterială sistolică și sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a hipertensiunii arteriale. [71,72] Nivelurile CRP corespund, de asemenea, leziunilor ulterioare ale organelor terminale în hipertensiune arterială. [73] S-a observat că alți biomarkeri ai inflamației sunt crescuți în hipertensiune . După cum s-a discutat anterior, Youn și colab. au descoperit o creștere a celulelor T CD8 + circulante senescente și activate la oamenii cu hipertensiune arterială. [74] Nivelurile plasmatice circulante ale IL-17A sunt



SMOCHIN. 7.5 Formarea de aducți izocetali imunogeni promovează inflamația în hipertensiune arterială. Diverși stimuli hipertensivi cresc oxidarea lipidelor, inclusiv acidul arahidonic, ceea ce duce la formarea de gama-cetoaldehide foarte reactive sau izoketali. Acestea formează rapid aducți de pirol cu lizină pe diferite proteine. Aceste proteine modificate sunt imunogene și sunt procesate de celulele prezentatoare de antigen și prezentate în complexe majore de histocompatibilitate, ducând la activarea celulelor T.

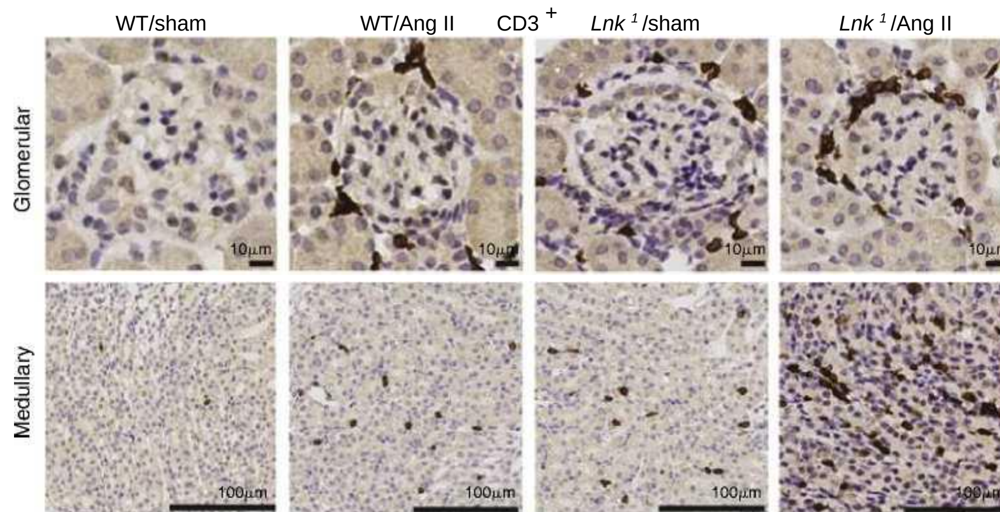


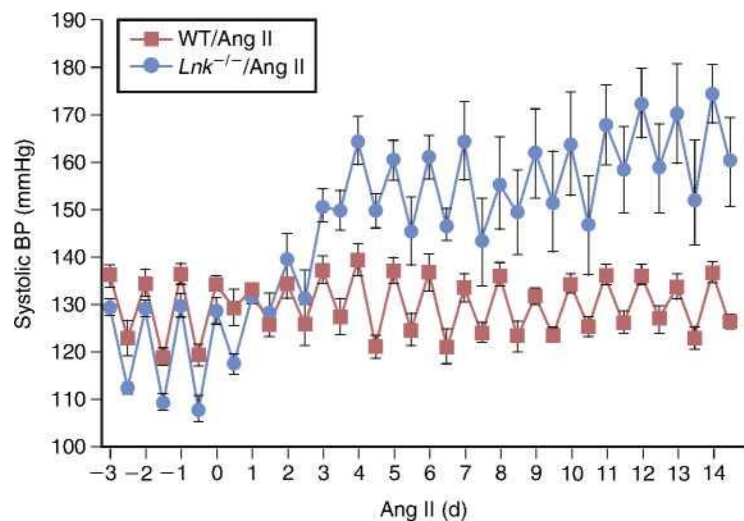
SMOCHIN. 7.6 Traficul celulelor T de memorie efectoare în hipertensiune arterială. Celulele de memorie efectoare formate în organele limfoide secundare infiltrează rinichii și sistemul vascular în hipertensiune arterială . Aceste celule sunt de lungă durată și pot persista în măduva osoasă și în organele limfoide secundare și pot fi reactivate de stimuli hipertensivi ușori repetați. *(Adaptat de la Itani HA, Xiao L, Saleh MA, et al. CD70 Exacerbates Blood Pressure Elevation and Renal Damage in Response to Repeated Hypertensive Stimuli.* Circ Res. *2016;118:1233-1243.)*

de asemenea, crescut la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială în comparație cu cei cu diabet singur. [32] Alții au raportat niveluri mai mari de IL-1 β , IL-10 și TNF α la oamenii cu hipertensiune arterială rezistentă. [75]

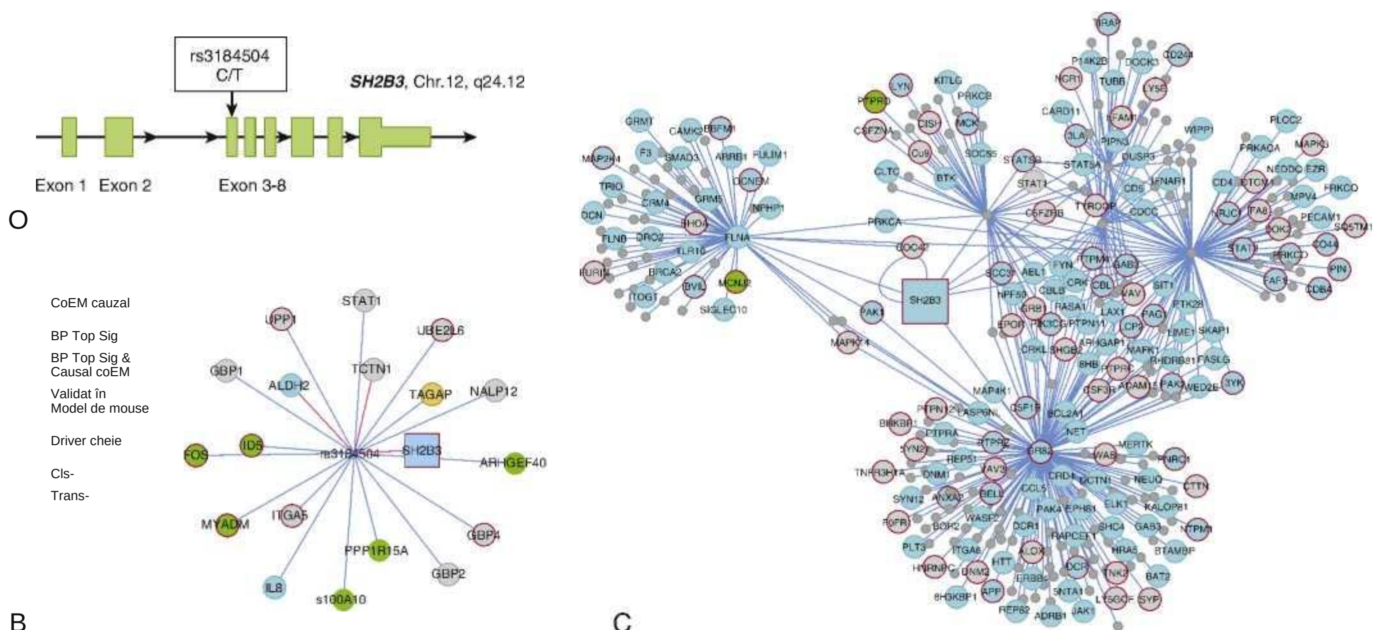
Studii recente de asociere la nivelul genomului au identificat un singur polimorfism nucleotidic al *SH2B3* la poziția 262 (R262W) a LNK (SNP rs3184504) ca fiind asociat cu multe tulburări autoimune și cardiovasculare, inclusiv diabet de tip 1, boala celiacă, hipercolesterolemie, hipertensiune miocardică și hipertensiune arterială. [76] LNK este un membru al familiei Src Homology 2B (SH2B) de proteine adaptoare și pare să integreze mai multe căi de semnalizare celulară. LNK este exprimată în principal în celulele hematopoietice și endoteliale și funcționează ca un regulator negativ al hematopoiezei și al semnalizării celulelor endoteliale. Un studiu recent realizat de Saleh și colab. a arătat că șoarecii lipsiți de LNK dezvoltă o infiltrație vasculară și renală profundă și uimitoare a celulelor T și a monocitelor/macrofagelor și hipertensiune arterială marcată a funcției dis vasculare la perfuzia unei doze normale subpresoare de Ang II (Fig. 7.7A) . [77] Acest lucru a fost asociat cu un răspuns hipertensiv marcat, neobservat la șoarecii normali (Fig. 7.7B). Transplantul de măduvă osoasă cu deficit de LNK a conferit complet tendința de hipertensiune arterială șoarecilor normali de tip sălbatic. Acest studiu a demonstrat rolul cheie al *SH2B3* ca factor potențial al inflamației în hipertensiune arterială. În studiile conexe, Huan și colab. au folosit recent o abordare de biologie a sistemelor care implică date de asociere la nivel de genom cu profiluri de expresie a ARN mesager din sângele întreg la 3679 de indivizi din populația Framingham pentru a descoperi noi module de gene implicate în geneza hipertensiunii umane. [78] *SH2B3* a fost identificat ca o genă driver cheie într-o rețea mare de interacțiune proteină-proteină (Fig. 7.8) . S-a constatat că mai multe dintre genele din această rețea sunt exprimate în mod diferit între șoarecii normali și șoarecii lipsiți de LNK. Funcția acestor gene și a produselor lor în hipertensiune rămâne nedefinită, dar multe sunt implicate în inflamație, citotoxicitate mediată imun și homeostazie celulară.

Există puține date care indică faptul că tratamentul antiinflamator poate scădea tensiunea arterială, în parte din cauza dificultăților de proiectare experimentală și a reticenței de a utiliza astfel de agenți la pacienții care pot fi tratați cu succes folosind agenți antihipertensivi tradiționali și eficienți. Într-un studiu mic, Herra și colab. au descoperit că micofenolatul de mofetil, un agent de suprimare a celulelor T, a scăzut tensiunea arterială la un grup mic de pacienți cu boală autoimună. [79] Recent, Yoshida și colab. au demonstrat că antagonistul TNF α infliximab scade tensiunea arterială la pacienții cu poliartrită reumatoidă. [80] S-a demonstrat, de asemenea, că terapia anti-TNF α îmbunătățește rigidizarea aortei la un grup de pacienți cu artropatii inflamatorii. [81] De remarcat, unii agenți, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și ciclosporina, cresc în mod paradoxal tensiunea arterială. Acest lucru reflectă probabil faptul că există mai multe căi complexe care duc la activarea imună, care nu sunt blocate de AINS și faptul că acești agenți au efecte nețintă care cresc tensiunea arterială. În special, ciclosporina, agentul de suprimare a celulelor T este nefrotoxică, crește fluxul simpatic și stimulează expresia renală a endotelinei-1. [82] A devenit din ce în ce mai evident că există o specificitate substanțială a efectului agenților de modulare imună. De exemplu, anti-IL-17 este eficient pentru tratarea - psoriazisului, dar nu a altor boli autoimune. [83] Studiile aprofundate ale acestor căi sunt esențiale înainte ca astfel de intervenții să poată fi efectuate la om. Trebuie subliniat faptul că scopul major al tratării hipertensiunii arteriale este prevenirea leziunilor organelor terminale și reducerea mortalității. După cum s-a subliniat în acest capitol, o cauză majoră a afectarii organelor terminale în hipertensiune este răspunsul inflamator local care duce la disfuncția celulelor, moartea și înlocuirea. Astfel, intervențiile terapeutice pentru limitarea inflamației vor fi probabil utile, în special în subgrupurile de populație în care afectarea organelor terminale este slab controlată de terapia tradițională.





SMOCHIN. 7.7 Rolul LNK (SH2B3) în hipertensiune arterială. Infiltrarea celulelor T renale este îmbunătățită semnificativ la șoarecii care nu au LNK (panoul A) după perfuzia cu Ang II. Panoul B ilustrează răspunsul hipertensiv marcat crescut la o perfuzie general subpresor de Ang II. *(Datele sunt de la Saleh MA, McMaster WG, Wu J și colab. Deficiența proteinei adaptoare de limfocite LNK exacerbează hipertensiunea și inflamația organelor terminale.* J Clin Invest. *2015;125:1189-1202.)*



SMOCHIN. 7.8 Analiza integrativă a rețelei relevă un rol critic al SH2B3 în hipertensiunea umană. Panoul A prezintă polimorfismul uman cu o singură nucleotidă de sens greșit asociat cu hipertensiunea arterială. Panoul B arată că SH2B3 este asociat fie în cis, fie trans cu 19 gene pe baza analizei locilor de trăsătură cantitativă de expresie. Panoul C arată subrețeaua estimată de interacțiune proteină-proteină (PPI) SH2B3. Nodurile verzi indică genele BP exprimate diferențial identificate în datele Framingham Heart Study; nodurile turcoaz reprezintă module de rețea de coexpresie cauzală BP; Nodurile galbene indică genele care există în setul BP Top Sig și modulele de rețea de coexpresie cauzală BP. Nodurile marcate cu o margine roșie indică gene care au fost, de asemenea, identificate ca exprimate diferențiat între șoarecii de tip sălbatic și șoarecii lipsiți de LNK. *(Datele sunt de la Huan T, Meng Q, Saleh MA și colab. Analiza integrativă a rețelei dezvăluie mecanismele moleculare ale b* fâQÔK&RÎQflJ/OQ&^C) f0 *| 2015;11:799.)*

Referințe

1. Muller WA. Reglarea migrației transendoteliale: noi cunoștințe și noi întrebări . *Cardiovasc Res.* 2015;107:310-320.
2. Riera Romo M, Perez-Martinez D, Castillo Ferrer C. Imunitatea înnăscută la vertebrate: o privire de ansamblu. *Imunologie.* 2016;148:125-139.
3. Panda S, Ding JL. Anticorpii naturali unesc imunitatea înnăscută și adaptativă. *J Immunol.* 2015;194:13-20.
4. Ingersoll MA, Platt AM, Potteaux S, et al. Traficul de monocite în inflamația acută și cronică . *Trends Immunol.* 2011;32:470-477.
5. Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Macrofagele rezidente în țesut se auto-întrețin local pe tot parcursul vieții adulte, cu contribuția minimă a monocitelor circulante. *Imunitate.* 2013;38:792-804.
6. Jakubzick C, Gautier EL, Gibbings SL, et al. Diferențierea minimă a monocitelor clasice, deoarece cercetează țesuturile în stare de echilibru și transportă antigenul la ganglionii limfatici. *Imunitate.* 2013;39:599-610.
7. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Imunologie celulară și moleculară* . a 8-a ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
8. Heptinstall RH. Biopsii renale în hipertensiune arterială. *Br Heart J.* 1954;16:133-141.
9. White FN, Grollman A. Factori autoimuni asociați cu infarctul de rinichi. *Nefron.* 1964;204:93-102.
10. Okuda T, Grollman A. Transferul pasiv al hipertensiunii induse autoimune la șobolan de către celulele ganglionilor limfatici. *Tex Rep Biol Med.* 1967;25:257-264.
11. Olsen F. Tipul și cursul reacției celulare inflamatorii în boala vasculară hipertensivă cu angiotensină acută la șobolani. *Acta Pathol Microbiol Scand. A* . 1970;78:143-150.
12. Olsen F. Reacție celulară inflamatorie în boala vasculară hipertensivă la om. *Acta Pathol Microbiol Scand. A.* 1972;80:253-256.
13. Svendsen UG. Dovezi pentru o fază inițială, independentă de timus și o fază cronică, dependentă de timus, de hipertensiune arterială DOCA și sare la șoareci. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1976;84:523-528.
14. Olsen F. Transferul hipertensiunii arteriale de către celulele splenice de la șobolani hipertensivi cu sare DOCA și hipertensivi renali la receptori normotensivi. *Acta Pathol Microbiol Scand C.* 1980;88:1-5.
15. Bendich A, Belisle EH, Strausser HR. Modularea sistemului imunitar și efectul acestuia asupra tensiunii arteriale a șobolanului mascul și femela hipertensiv spontan. *Biochem Biophys Res Commun.* 1981;99:600-607.
16. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, et al. Celulele T oligoclonale CD8+ joacă un rol critic în dezvoltarea hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială.* 2014;64:1108-1115.
17. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, et al. Rolul obligatoriu al celulelor B în dezvoltarea hipertensiunii dependente de angiotensin II. *Hipertensiune arterială.* 2015;66:1023-1033.
18. LaMarca B, Wallace K, Granger J. Rol of angiotensin II type I receptor autoanti bodies (AT1-AA) in preeclampsia. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:175-179.
19. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, et al. Monocitele cu lizozimă M pozitivă mediază hipertensiunea arterială indusă de angiotensină II și disfuncția vasculară. *Circulație.* 2011;124:1370-1381.
20. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, et al. Proteinele modificate cu izocetal DC activează celulele T și promovează hipertensiunea arterială. *J Clin Invest.* 2014;124:4642-4656.
21. Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, et al. Disfuncția vasculară indusă de angiotensină II depinde de recrutarea celulelor imune determinate de interferon gamma și de activarea reciprocă a monocitelor și a celulelor NK. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2013;33:1313-1319.
22. Shah KH, Shi P, Giani JF, et al. Celulele supresoare mieloide acumulează și reglează tensiunea arterială în hipertensiune arterială. *Circ Res.* 2015;117:858-869.
23. Guyton AC. Curba funcției renale - o cheie pentru înțelegerea patogenezei hipertensiunii arteriale . *Hipertensiune arterială.* 1987;10:1-6.
24. Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, et al. Disfuncție renală ușoară și rezistență vasculară renală în hipertensiunea primară. *Sunt J hipertens.* 2005;18:966-971.
25. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Semnificația clinică a disfuncției endoteliale în hipertensiunea esențială. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17:85.
26. De Keulenaer GW, Alexander RW, Ushio-Fukai M, et al. Factorul de necroză tumorală alfa activează o NADH oxidază pe bază de p22phox în mușchiul neted vascular. *Biochem J.* 1998;329(Pt 3):653-657.
27. Miller Jr FJ, Filali M, Huss GJ, et al. Activarea cu citokine a factorului nuclear kappa B în celulele musculare netede vasculare necesită endozomi de semnalizare care conțin Nox1 și ClC-3. *Circ Res.* 2007;101:663-671.
28. Bobik A. Baza structurală a hipertensiunii arteriale: remodelarea vasculară, rarefacția și angiogeneza/arterioogeneza. *J Hipertens.* 2005;23:1473-1475.
29. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS și colab. Rigiditatea arterială și evenimentele cardiovasculare: Studiul Framingham Heart. *Circulație.* 2010;121:505-511.
30. Cooper LL, Rong J, Benjamin EJ și colab. Componentele sarcinii hemodinamice și evenimentelor cardiovasculare: Studiul Framingham Heart. *Circulație.* 2015;131:354-361. discuție 361.
31. Harwani SC, Chapleau MW, Legge KL, et al. Modularea neurohormonală a sistemului imunitar înnăscut este proinflamatoare la șobolanul prehipertensiv spontan hipertensiv, un model genetic de hipertensiune arterială esențială. *Circ Res.* 2012;111:1190-1197.
32. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukina 17 promovează hipertensiunea indusă de angiotensină II și disfuncția vasculară. *Hipertensiune arterială.* 2010;55:500-507.
33. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, et al. Interleukina-17 provoacă disfuncție endotelială mediată de Rhokinază și hipertensiune arterială. *Cardiovasc Res.* 2013;97:696-704.
34. Shao J, Nangaku M, Miyata T, et al. Dezechilibru al subgrupurilor de celule T la șobolanii hipertensivi perfuzați cu angiotensină II cu leziuni renale. *Hipertensiune arterială.* 2003;42:31-38.
35. Crowley SD, Song YS, Lin EE și colab. Răspunsurile limfocitelor exacerba hipertensiunea dependentă de angiotensină II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298:R1089-R1097.
36. Marko L, Kvakan H, Park JK și colab. Inhibarea semnalizării interferon-gamma ameliorează afectarea cardiacă indusă de angiotensină II. *Hipertensiune arterială.* 2012;60:1430-1436.
37. Brands MW, Banes-Berceli AK, Inscho EW, et al. Knockout-ul interleukinei 6 previne hipertensiunea angiotensină II: rolul vasoconstricției renale și al transductorului janus kinazei 2/semnal și activator al activării transcripției 3. *Hipertensiune arterială.* 2010;56:879-884.
38. Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, et al. Citokinele microgliale cerebrale în hipertensiunea neurogenă. *Hipertensiune arterială.* 2010;56:297-303.
39. Santisteban MM, Ahmari N, Marulanda Carvajal J, et al. Implicarea celulelor măduvei osoase și a neuroinflamației în hipertensiune arterială. *Circ Res.* 2015;113:178-191.
40. Pollow DP, Uhrlaub J, Romero-Aleshire MJ și colab. Diferențele de sex în infiltrarea țesutului limfocitelor T și dezvoltarea hipertensiunii angiotensinei II. *Hipertensiune arterială.* 2014;64:384-390.
41. Lob HE, Marvar PJ, Guzik TJ, et al. Inducerea hipertensiunii arteriale și a inflamației periferice prin reducerea superoxid-dismutazei extracelulare în sistemul nervos central. *Hipertensiune arterială.* 2010;55:277-283.
42. Lob HE, Schultz D, Marvar PJ și colab. Rolul NADPH oxidazelor în organul subfornic în hipertensiunea indusă de angiotensină II. *Hipertensiune arterială.* 2013;61:382-387.
43. Xiao L, Kirabo A, Wu J și colab. Denervarea renală previne activarea celulelor imune și inflamația renală în hipertensiunea indusă de angiotensină II. *Circ Res.* 2015;117:547-557.
44. Marvar PJ, Vinh A, Thabet S, et al. Limfocitele T și inflamația vasculară contribuie la hipertensiunea dependentă de stres. *Biol Psihiatrie.* 2012;71:774-782.
45. Jung O, Schreiber JG, Geiger H, et al. NADPH oxidaza care conține gp91phox mediază disfuncția endotelială în hipertensiunea renovasculară. *Circulație.* 2004;109:1795-1801.
46. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidarea tetrahidrobiopterinei duce la decuplarea oxidului nitric sintazei celulelor endoteliale în hipertensiune arterială. *J Clin Invest.* 2003;111:1201-1209.
47. Landmesser U, Cai H, Dikalov S, et al. Rolul p47(phox) în stresul oxidativ vascular și hipertensiunea cauzată de angiotensina II. *Hipertensiune arterială* . 2002;40:511-515.
48. Gavazzi G, Banfi B, Deffert C, et al. Scăderea tensiunii arteriale la șoarecii cu deficit de NOX1. *FEBS Lett.* 2006;580:497-504.
49. Cassatella MA, Bazzoni F, Flynn RM, et al. Baza moleculară a interferon-gamma și creșterea lipopolizaharidelor a capacității de explozie respiratorie a fagocitelor. Studii privind expresia genică a mai multor componente ale NADPH oxidazei. *J Biol Chem.* 1990;265:20241-20246.
50. Manea A, Tanase LI, Raicu M, et al. Calea de semnalizare Jak/STAT reglează NADPH oxidaza pe bază de nox1 și nox4 în celulele musculare netede aortice umane. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2010;30:105-112.
51. Pietrowski E, Bender B, Huppert J, et al. Efectele proinflamatorii ale interleukinei-17A asupra celulelor musculare netede vasculare implică specii reactive de oxigen derivate de NAD(P)H-oxidază. *J Vasc Res.* 2011;48:52-58.
52. Yan Q, Gao K, Chi Y și colab. Reglarea pozitivă mediată de NADPH oxidază a conexinei 43 contribuie la leziunile podocitelor. *Free Radic Biol Med.* 2012;53:1286-1297.
53. Harrison DG, Gongora MC. Stresul oxidativ și hipertensiune arterială. *Med Clin North Am.* 2009;93:621-635.
54. Krstic J, Santibanez JF. Transformarea factorului de creștere-beta și metaloproteinazele matriceale: interacțiuni funcționale în celulele mieloide care infiltrează stroma tumorală. *Jurnalul Scientific World.* 2014;2014:521754.
55. Wang M, Kim SH, Monticone RE și colab. Metaloproteinazele matriceale promovează remodificarea arterială în îmbătrânire, hipertensiune arterială și ateroscleroză. *Hipertensiune arterială.* 2015;65:698-703.
56. Wells JM, Gaggar A, Blalock JE. MMP a generat matrikine. *Matrix Biol.* 2015;44-46:122-129.
57. Meng XM, Tang PM, Li J și colab. Semnalizarea TGF-beta/Smad în fibroza renală. *Front Physiol.* 2015;6:82.
58. Seeger P, Musso T, Sozzani S. Superfamilia TGF-beta în biologia celulelor dendritice. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26:647-657.
59. Wu J, Thabet SR, Kirabo A, et al. Inflamația și întinderea mecanică promovează rigidizarea aortei în hipertensiune arterială prin activarea protein kinazei activate de mitogen p38. *Circ Res.* 2014;114:616-625.
60. Meyrier A. Nefroscleroza: actualizare despre un centenar. *Transplant Nephrol Dial.* 2015;30:1833-1841.
61. Sakai N, Wada T, Yokoyama H, et al. Semnalizarea chemokinelor din țesutul limfoid secundar (SLC/CCL21)/CCR7 reglează fibrocitele în fibroza renală. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:14098-14103.
62. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al. Fibrocitele circulante definesc o nouă subpopulație de leucocite care mediază repararea țesuturilor. *Mol Med.* 1994;1:71-8
63. Wu J, Montaniel KR, Saleh MA, et al. Originea celulelor producătoare de matrice care contribuie la fibroza aortică în hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială.* 2016;67:461–468.
64. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA și colab. Rolul celulei T în geneza hipertensiunii și a disfuncției vasculare induse de angiotensina II. *J Exp Med.* 2007;204:2449–2460.
65. Liu Y, Mei J, Gonzales L, et al. IL-17A și TNF-alfa exercită efecte sinergice asupra expresiei CXCL5 de către celulele alveolare de tip II in vivo și in vitro. *J Immunol.* Rev. 2011;186:3197–3205.
66. Yuan S, Zhang S, Zhuang Y, și colab. Interleukina-17 stimulează activarea celulelor endoteliale mediată de STAT3 pentru recrutarea neutrofilelor. *Cell Physiol Biochim.* 2015;36:2340-2356.
67. Wu J, Saleh MA, Kirabo A, et al. Activarea imună cauzată de oxidarea vasculară favorizează fibroza și hipertensiunea arterială. *J Clin Invest.* 2016;126:50-67.
68. Itani HA, Xiao L, Saleh MA, et al. CD70 exacerba creșterea tensiunii arteriale și deteriorarea renală ca răspuns la stimulii hipertensivi repeți. *Circ Res.* 2016;118:1233-1243.
69. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, et al. Asociații de complicații ale sarcinii cu riscul calculat de boli cardiovasculare și factori de risc cardiovascular la vârsta mijlocie: studiul longitudinal Avon asupra părinților și copiilor. *Circulație.* 2012;125:1367-1380.
70. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Mortalitatea cardiovasculară după preeclampsie la mamele cu un singur copil: studiu de cohortă prospectiv, bazat pe populație. *BMJ.* 2012;345:e7677.
71. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Concentrația proteinei C-reactive și riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate: metaanaliză individuală a participantului. *Lancet.* 2010;375:132-140.
72. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. Proteina C reactivă și riscul de a dezvolta hipertensiune arterială . *JAMA.* 2003;290:2945-2951.
73. Hage FG. Proteina C reactivă și hipertensiune arterială. *J Hum Hipertens.* 2014;28:410-415.
74. Youn JC, Yu HT, Lim BJ și colab. Celulele T CD8+ imunosenescente și chemokinele receptorului de chemokine CXC de tip 3 sunt crescute în hipertensiunea umană. *Hipertensiune arterială.* 2013;62:126-133.
75. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, et al. Rigiditatea arterială crescută în hipertensiunea rezistentă este asociată cu biomarkeri inflamatori. *Presă de sânge.* 2015;24:7-13.
76. Devalliere J, Charreau B. Adaptorul Lnk (SH2B3): un regulator emergent în celulele vasculare și o legătură între semnalizarea imună și inflamatorie. *Biochem Pharmacol.* 2011;82:1391-1402.
77. Saleh MA, McMaster WG, Wu J, et al. Deficiența proteinei adaptoare de limfocite LNK exacerba hipertensiunea arterială și inflamația organelor terminale. *J Clin Invest.* 2015;125:1189-1202.
78. Huan T, Meng Q, Saleh MA, et al. Analiza integrativă a rețelei dezvăluie mecanisme moleculare de reglare a tensiunii arteriale. *Mol Syst Biol.* 2015;11:799.
79. Herrera J, Ferrebuz A, Macgregor EG, et al. Tratamentul cu micofenolat mofetil ameliorează hipertensiunea arterială la pacienții cu psoriazis și poliartrită reumatoidă. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:S218-S225.
80. Yoshida S, Takeuchi T, Kotani T, et al. Infliximab, un inhibitor al TNF-alfa, reduce tensiunea arterială ambulatorie de 24 de ore la pacienții cu poliartrită reumatoidă. *J Hum Hipertens.* 2014;28:165-169.
81. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Antagoniștii factorului de necroză tumorală-alfa îmbunătățesc rigiditatea aortică la pacienții cu artropatii inflamatorii: un studiu controlat. *Hipertensiune arterială.* 2010;55:333-338.
82. Sander M, Lyson T, Thomas GD și colab. Mecanismele neuronale simpatice ale hipertensiunii arteriale induse de ciclosporină. *Sunt J hipertens.* 1996;9:121S-138S.
83. Yang J, Sundrud MS, Skepner J, și colab. Direcționarea celulelor Th17 în bolile autoimune. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35:493-500.

SECȚIUNEA III

DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE

8 Mediul și hipertensiunea arterială

Robert D. Brook

Hipertensiunea arterială este o tulburare poligenetică provocată de -factori remediabili (de exemplu, aportul de sodiu), precum și de factori nemodificabili (de exemplu, îmbătrânirea). [1] Reprezintă până la jumătate din evenimentele cardiovasculare și este principalul factor de risc pentru morbiditate și mortalitate la nivel mondial. [1,2] Pentru a combate această epidemie de sănătate publică, o serie de intervenții în stilul de viață (de exemplu, aportul redus de sodiu) au fost studiate pe larg și s-au dovedit de-a lungul anilor că scad în mod eficient tensiunea arterială (TA). [1] Ca atare, un aspect central al managementului hipertensiunii, aprobat de toate ghidurile, este identificarea și atenuarea acestor factori de risc modificabili stabiliți la pacienții individuali. [1] În schimb, puțină atenție a fost acordată unui alt factor important, precum și potențial remediabil, la BP ridicat – *expunerea mediului.* [3] Dovezile tot mai mari susțin că temperaturile ambientale mai reci, sezonul de iarnă, altitudinile mai mari, zgomotele excesive și furnicile care poluează aerul sunt capabile să crească BP. [3] Deși efectele presoare sunt de obicei modeste (5 până la 15 mm Hg), miliarde de oameni sunt afectați zilnic. Unele expuneri tind, de asemenea, să se suprapună în anumite setări, cum ar fi în orașe (de exemplu, zgomot plus poluarea aerului) și destinații de călătorie (de exemplu, altitudine mare plus frig). Rămâne să fie stabilită întreaga sarcină a expunerilor pentru sănătatea publică. Cu toate acestea, este probabil să fie enorm, având în vedere natura lor omniprezentă. Acest capitol trece în revistă dovezile care leagă factorii de mediu cu TA ridicată, precum și implicațiile pentru practica clinică. [3]

FACTORI DE RISC DE MEDIU PENTRU TENSIUNEA ARTERIALĂ MARE

Temperatură ambientală mai rece și sezonul de iarnă

Temperaturile mai reci cresc BP peste ore până la zilele [3-10] precum și pe perioade sezoniere mai prelungite. [11-13] Studiile pe o gamă largă de populații și clime au demonstrat o asociere inversă între BP și temperatura ambiantă în aceleași zile și/sau precedente. [3-10,14-21] Într-unul dintre cele mai mari studii (n > 500.000) efectuate în toată China, o temperatură mai rece de 10 ° C a fost asociată cu o creștere cu 5,7 mm Hg a TA sistolică. [14] Impactul a fost și mai puternic în rândul adulților în vârstă, cei cu indici de masă corporală mai mici; dar a fost ocolită de centrala termică casnică. TA sistolică a fost, de asemenea, în medie cu 10 mm Hg mai mare în timpul iernii comparativ cu vara. Aceste rezultate seamănă cu constatările noastre în rândul a 2078 de pacienți cu reabilitare cardiacă din Michigan, prin care scăderea temperaturii exterioare cu 10,4 ° C în timpul anterioare.

1 până la 7 zile a promovat o creștere cu 3,6 mm Hg a TA sistolică. [21] Mai mult, în ambele studii temperaturile sub 5° C nu au determinat creșteri suplimentare ale TA. [14,21] Asociații inverse similare între temperatura exterioară și TA au fost raportate, de asemenea, în alte studii recente, inclusiv pacienți cu boli cardiovasculare, [15] indivizi care trăiesc în China rurală (de exemplu, rata de control al hipertensiunii arteriale mai mică cu 13% în timpul iernii), [16] într-o populație mare olandeză (n = 101.377), [18] și în mai multe locații din Italia. [19,20]

Au fost raportate efecte independente atât ale sezonului de iarnă, cât și ale temperaturilor reci asupra TA. Expunerile la frig măsurate cu ajutorul monitoarelor personale s-au dovedit a fi asociate cu niveluri mai ridicate ale TA sistolice în timpul zilei, chiar și după ajustarea -pentru modificările orelor de lumină (adică, sezonul). [19] În schimb, TA pe timp de noapte a fost mai mare în timpul verii (adică, zilele mai calde) în comparație cu lunile de iarnă în acest [19.] precum și în alte câteva studii. [7,20] Am demonstrat recent rezultate similare folosind monitorizarea personală. Nopțile mai calde (independent de sezon) au dus la niveluri mai ridicate ale TA cu câteva ore mai târziu în după -amiaza următoare. [10] Împreună cu câteva studii anterioare, [7,19,20] aceste observații susțin că există o interrelație extrem de complexă care implică mai mulți factori legați de expunere (ora zilei, durata, nivelurile de temperatură interioară versus cea exterioară) care determină adevărata natură a modificărilor BP ulterioare.

Expunerea scurtă la frig induce o vasoconstricție termoreglatoare rapidă, crescând astfel TA. [8] Deși mecanismele responsabile pentru răspunsurile presoare mai persistente în timpul iernii sunt probabil similare, este posibil să nu fie complet identice (Tabelul 8.1). [22-24] Adaptările fiziologice ulterioare (de exemplu, vitamina D mai scăzută, creșterea în greutate, activitatea redusă și modificări ale echilibrului dietă/fluide) joacă probabil roluri suplimentare. În schimb, modificările altor factori meteorologici, cum ar fi umiditatea și presiunea barometrică, nu au fost asociate în mod constant cu TA. [3]

Dovezile generale susțin că atât temperaturile ambientale mai reci (pe câteva ore până la zile), cât și anotimpurile de iarnă (pe perioade mai prelungite) duc la creșteri semnificative clinic ale TA. Este posibil ca acest lucru să joace un rol în creșterea cunoscută a evenimentelor cardiovasculare în timpul iernii. [25,26] Din punct de vedere clinic, pacienții cu hipertensiune arterială ar trebui monitorizați cu mai multă atenție pe vreme mai rece pentru a asigura un control adecvat al TA. [14,16,27] Într-un studiu, 38% dintre pacienți au necesitat medicamente antihipertensive adăugate în timpul iernii. [28] Deși unele dovezi epidemiologice sugerează că încălzirea rezidențială ar putea atenua efectele prohipertensive ale frigului, [11] sunt necesare studii suplimentare înainte de a face

recomandări definitive în acest sens pentru unicul scop de a preveni

TABLE 8.1 Environmental Factors and Blood Pressure

ENVIRONMENTAL FACTOR	EFFECT OF EXPOSURE ON BLOOD PRESSURE	POSSIBLE MECHANISM(S)
Temperature Cold	Overall effect: Inverse association Colder outdoor/indoor ambient temperature associated with higher BP Cold increases BP variability and central aortic pulse pressure	Direct thermoregulation-mediated vasoconstriction HPAA and SNS activation, sodium/volume retention Impaired endothelial-dependent vasodilatation
Heat	Acute heat (e.g., sauna treatment) lowers BP	Reverse of cold mechanisms
Nighttime BP	Warmer daytime associated with higher nocturnal BP	Possibly reduced sleep quality
Nighttime temperature	Warmer nighttime temperature associated with higher next day BP	
Season Winter	Overall effect: Winter season associated with higher BP levels Reduced temperature may be primarily responsible; however, winter may have some additional independent effects	Cold-induced mechanisms plus chronic alterations may play additive roles: lower vitamin D levels, reduced activity, weight gain, shifts in fluid balance (aldosterone increase), and increased arterial stiffness.
Geography Altitude	Overall effect: Higher altitude (>2500 m) raises BP Ascent to higher altitudes raises BP (variable interindividual responses) May be affected by race, acclimatization, rate of climb, or duration of exposure. Long-term population studies are limited in ability to determine effect and show heterogeneous results on chronic BP levels because of many confounding variables.	Altitude-induced hypoxemia activates the chemoreflex along with compensatory responses causing increased SNS and adrenal activity. Long-term acclimatization may lead to differing responsible responses. Other associated factors such as colder temperatures and stress may also play a role. Long-term increases in red blood cell mass may contribute
Loud noises	Overall effect: Exposure to loud noises raises BP Numerous conditions implicated (ambient, traffic, airports)	Acute SNS activation, HPAA activation, endothelial dysfunction Possibly impaired sleep quality because of nocturnal noise
Pollutants **Ambient outdoor PM**	Overall effect: Exposure to pollutants raises BP Short and long-term PM exposures related to higher BP and hypertension	Acute activation of the SNS via pulmonary autonomic reflexes rapidly raises BP. PM constituents reaching the systemic vasculature and promoting vasoconstriction may also play a role
Indoor PM	Multiple size ranges (fine, coarse, ultrafine) of PM and sources (urban, rural, biomass, and personal-level) of exposures related to higher BP levels	Chronic exposures likely alter vascular tone via endothelial dysfunction or reduced arterial compliance (reduced nitric oxide and higher endothelins) because of PM-mediated systemic inflammation and oxidative stress in the vasculature as well as in the central nervous system
SHS	SHS exposure raises BP	
Others	Lead, cadmium, arsenic, mercury, POP, bisphenol A, strong odors, phthalates	

BP, Blood pressure; *HPAA,* hypothalamic pituitary adrenal axis; *PM,* particulate matter; *POP,* persistent organic pollutants; *SHS,* secondhand smoke; *SNS,* sympathetic nervous system.

hipertensiunea indusă de iarnă. Ce se întâmplă dacă orice alți pași practici (de exemplu, încălzitoare, haine mai calde) pot lua persoanele cu hipertensiune arterială pentru a reduce efectele nocive ale expunerii la frig asupra TA necesită investigații suplimentare.

Zgomot

O gamă variată de condiții zgomotoase au fost implicate în creșterea BP, inclusiv traficul, avioanele și zgomotele profesionale. [29-36] Expunerea scurtă poate crește TA în câteva minute. [31,32] Studii suplimentare arată că locuința în locuri afectate cronic de zgomot puternic (de exemplu, traficul și avioanele) crește riscul de hipertensiune arterială. [29,30,33] Având în vedere varietatea condițiilor implicate și asocierea liniară dintre intensitatea decibelilor și creșterea TA, sursa pare să aibă o importanță secundară. [33,34] Cu toate acestea, unele studii sugerează că expunerile pe timp de noapte (adică zgomotul avioanelor) pot avea un impact deosebit de dăunător. [32]

Rapoarte recente ne-au îmbunătățit înțelegerea efectelor adverse ale zgomotului asupra promovării hipertensiunii. [35] O metaanaliză a 24 de studii transversale a demonstrat o creștere cu 7% a prevalenței hipertensiunii arteriale la o creștere cu 10 decibeli într-o expunere medie la zgomotul din trafic pe 16 ore. [36] Locuirea la 50 de metri de o șosea majoră a fost, de asemenea, legată în mod independent de o incidență cu 13% mai mare a hipertensiunii arteriale la o cohortă mare de femei (n > 38.000) în Statele Unite. [37] Cercetări suplimentare au încercat să disocieze efectele nocive ale zgomotului de alte coexpunere (de exemplu, zgomotul din trafic versus poluarea aerului). Deși multe studii susțin că zgomotul este legat în mod independent de TA mai mare și/sau hipertensiune arterială, [38,39] altora le-a fost greu să descompună contribuțiile individuale. [40]

Au început să fie elucidate mecanismele prin care zgomotul declanșează o creștere acută a TA și promovează hipertensiunea cronică (Tabelul 8.1) . [35] Principalele căi includ o activare a sistemului nervos simpatic, eliberarea hormonilor de stres și stimularea axei suprarenale hipotalamice. Experimente recente arată că expunerile nocturne pot perturba calitatea somnului și pot afecta funcția endotială vasculară, chiar și atunci când pacienții nu sunt conștienți sau nu sunt treziți de zgomot. [35,41,42]

Mai mult de jumătate din populația globală trăiește acum în orașe. [37] Aproximativ 40% din populația europeană este expusă la zgomotul excesiv din trafic. [35] De asemenea, s-a estimat că aproximativ 150 de milioane de oameni din Statele Unite sunt expuși la niveluri de zgomot, punându-i la un risc excesiv de hipertensiune arterială. [43] Importanța pentru sănătate a efectului documentat de creștere a TA al zgomotului nu este complet clară; cu toate acestea, poate juca un rol important în mecanismele care leagă traficul [44,45] și aeronave [46,47] zgomot cu evenimente cardiovasculare acute. Politicile la scară largă în ceea ce privește planificarea urbană (de exemplu, proximitatea drumurilor și aeroporturilor), precum și ordonanțe locale care urmăresc reducerea zgomotelor neplăcute (de exemplu, construcții) pot atenua expunerile. [43,48] Nu este clar dacă furnizorii de asistență medicală ar trebui să recomande pacienților să ia măsuri la locul de muncă (de exemplu, purtarea căștilor de protecție pentru urechi), acasă (de exemplu, închiderea ferestrelor, utilizarea amortizoarelor de zgomot) sau în mediul de îngrijire a sănătății (adică, spitalizare) pentru a reduce expunerea la zgomot excesiv în scopul exclusiv de a scădea TA.

Altitudine mai mare

În timpul ascensiunii la altitudini mai mari, BP crește în câteva zile independent de efectul temperaturilor mai scăzute. [49-54] Amploarea răspunsurilor variază în interiorul și între indivizi și poate diferi chiar între rase. [49,51] Cu toate acestea, cel

acuitatea expunerii pare a fi un factor important, deoarece cei care s-au aclimatizat peste săptămâni tind să prezinte modificări mai mici. [51] Deși durata răspunsului nu este pe deplin elucidată , unele studii arată că poate persista săptămâni sau luni dacă rămâne la altitudine mai mare. [50,55,56] Dovezile generale susțin puternic un efect negativ al altitudinii asupra TA în rândul indivizilor care efectuează ascensiuni pe termen scurt peste 2500 de metri [49-51] ; întrucât câteva studii sugerează că și altitudinile mai mici (1200 m) pot prezenta, de asemenea, un anumit risc. [51] Printre diferitele mecanisme responsabile, un factor cheie este activarea chemoreflexului indusă de hipoxie și o creștere ulterioară a fluxului simpatic (vezi Tabelul 8.1) . [51,54,55,57,58] Alte căi de cale includ rigiditate arterială crescută, eliberare de endotelină și vâscozitate crescută a sângelui. [51,52] Impactul ratelor de aclimatizare, duratelor de expunere, altitudinii de vârf și susceptibilităților pacienților (de exemplu, rasa neagră) necesită mai multe investigații. [49]

Literatura de specialitate privind traiul la altitudini mai mari si dezvoltarea hipertensiunii arteriale cronice, precum si riscul de evenimente cardiovasculare in exces este mai mixta. [53-55,59] Acest lucru poate reflecta confuzie din cauza expunerilor comune comune (de exemplu, frig, stres), precum și diferențelor în alte variabile ecologice, genetice și stil de viață între populații. [59] Cu toate acestea, o metaanaliză recentă a opt studii în Tibet (n = 16.913) în rândul indivizilor care trăiesc la 3000 până la 4300 m deasupra nivelului mării a arătat o relație pozitivă între hipertensiune arterială și altitudine mai mare. [56] Fiecare creștere cu 100 m a altitudinii a fost asociată în mod independent cu o creștere cu 2% a prevalenței hipertensiunii arteriale. Sunt necesare mai multe studii având în vedere importanța pentru sănătatea publică a acestei probleme. [59]

Studii recente au evaluat, de asemenea, eficacitatea intervențiilor farmacologice pentru a preveni efectele altitudinii mari asupra TA. [57,58] Nivelurile TA în 24 de ore au fost crescute după ce a stat 12 zile în tabăra de bază Mt. Everest (n = 45). [57] A existat o creștere progresivă a TA sistolică (10 până la 15 mm Hg) și a nivelurilor plasmatice de norepinefrină de la 3400 m și până la 5400 m, care a început imediat și a persistat pe parcursul expunerii prelungite la altitudine. Mai mult, BP sa normalizat la revenirea la nivelul mării. Blocarea receptorilor de angiotensină (BRA) nu a fost capabilă să atenueze răspunsul presor la altitudine mare; în timp ce a scăzut ușor nivelurile absolute de TA (4 mm Hg) în comparație cu placebo la 3400 m, dar a fost ineficient în acest sens la altitudine mai mare (5400 m). Acest lucru este în concordanță cu constatările că markerii circulanți ai activității renină-angiotensinei au fost suprimați la altitudini mai mari. Rezultate similare au fost raportate într-un studiu pe 89 de pacienți cu hipertensiune ușoară, urcând 3260 m în Anzi. [58] Tratamentul combinat cu un ARB plus blocant al canalelor de calciu (CCB) nu a redus amploarea creșterilor induse de altitudinea mare a TA (10 până la 15 mm Hg sistolică). Cu toate acestea, nivelurile absolute ale TA au rămas - semnificativ mai scăzute în timpul terapiei combinate, comparativ cu placebo, la toate altitudinile.

Din punct de vedere clinic, au fost publicate linii directoare pentru gestionarea TA ridicată, precum și a riscului cardiovascular la pacienții care urcă la altitudini mai mari (de obicei peste 2500 m). [52,54,60] Această problemă are o importanță tot mai mare pentru sănătatea publică, având în vedere cei aproximativ 35 de milioane de oameni pe an care călătoresc în întreaga lume peste această altitudine. [55] Recomandările includ pregătirea adecvată și aclimatizarea (atunci când este justificată), împreună cu monitorizarea atentă a TA în timpul petrecut la altitudini mai mari. [54,60] Aceasta poate include chiar și perioade de călătorie (sau relocare sezonieră) la altitudini relativ mai mici (de exemplu, 1200 m) în rândul pacienților cu risc sau susceptibili. O întoarcere la altitudini mai joase poate fi chiar justificată în unele situații, cum ar fi pentru TA severă sau refractară ridicată. [57,58] Beta-blocantele și ARB nu împiedică răspunsul presoarei; întrucât terapia combinată ARB plus CCB a demonstrat o anumită eficacitate în controlul nivelurilor absolute ale TA la altitudine mare. [57,58] Regimul optim și scenariul clinic adecvat când se modifică managementul hipertensiunii (de exemplu, creșterea sau adăugarea medicamentelor) pentru a controla creșterea TA indusă de altitudine rămâne de clarificat. [52]

Poluarea aerului

Poluarea aerului este principalul factor de risc global pentru morbiditate și mortalitate. [2] Unul dintre cei mai importanți poluanți este particulele fine (PM) de 2,5 µm , obținute în mod obișnuit din arderea - combustibililor fosili (de exemplu, cărbunele) dintr-o serie de activități moderne (de exemplu, trafic, generare de energie, industrie). [63] În ultimul deceniu, un număr tot mai mare de studii au demonstrat că expunerea la $PM_{2,5}$, împreună cu mai multe furnici care poluează aerul, este capabilă să crească BP. [61-63] Ca exemplu, recent am arătat la 2078 de pacienți care trăiesc în sud-estul Michigan că variațiile zilnice ale nivelurilor ambientale de $PM_{2,5}$ (8,2 µg /m ^{3}) în zilele anterioare au fost asociate în mod independent cu creșteri semnificative ale TA cu 2,1 până la 3,5/1,7 până la 1,8 mm Hg. [21] Acest lucru s-a întâmplat în ciuda faptului că pacienții au fost bine tratați folosind medicamente de prevenție secundară contemporane (de exemplu, statine, beta-blocante) și calitatea aerului a fost excelentă dintr-o perspectivă globală. De fapt, nivelurile medii de PM $_{2,5}$ (12,6 ug /m ^{3}) s-au încadrat cu mult în standardele zilnice ale Statelor Unite ale Americii (<35 ug /m ^{3}). [63] La celălalt capăt al spectrului de doze , niveluri mai extreme de PM $_{2,5}$ (de la 50 la >550 µg /m ^{3}) în orașe precum Beijing sunt, de asemenea, legate de creșteri pe termen scurt și mai cronice ale TA. [64,65] O metaanaliză recentă a până la 25 de studii din întreaga lume a concluzionat că o creștere a $PM_{2,5}$ cu 10 µg /m ^{3} în ultimele zile este asociată cu o creștere a TA de 1,4/0,9 mm Hg. [66] Expunerile cronice pe parcursul anului anterior au dus la răspunsuri și mai robuste (7,3/9,5 mm Hg). În sprijinul acestor constatări, mai multe studii randomizate controlate dublu-orb de expunere la gaze de evacuare fine, grosiere (2,5 până la 10 µm) și diesel (10 până la 100 nm) au arătat că inhalarea acută de PM într-o gamă largă de fracții de mărime și derivate dintr-o varietate de surse sunt capabile să crească rapid BP la câteva ore (H2) peste 10 mm Hg. [62,63]

Dincolo de răspunsul presor acut, expunerea la PM $_{2,5}$ pe o bază cronică este legată de dezvoltarea hipertensiunii arteriale. [62] Într-o cohortă de 33.303 adulți care trăiesc într-un mediu curat (Ontario, Canada), o creștere pe termen lung a nivelurilor de $PM_{2,5}$ de 10 µg /m ^{3} a fost asociată cu o incidență cu 13% mai mare a hipertensiunii arteriale. [67] În mod similar, o creștere cu 14% a apariției hipertensiunii arteriale a fost găsită în asociere cu expunerea cronică la poluanții din trafic la femeile de culoare care locuiesc în Los Angeles. [68] Există chiar dovezi că locuirea în regiunile din Statele Unite cu niveluri ambientale mai mari de PM $_{2,5}$ crește mortalitatea cauzată de hipertensiune arterială. [69]

S-a demonstrat că o gamă largă de mecanisme biologice sunt implicate în creșterile TA mediate de poluarea aerului. [62,63] Inhalarea PM $_{2,5}$ activează sistemul nervos simpatic prin reflexe autonome în urma stimulării unei varietăți de receptori (de exemplu, canale potențiale ale receptorului tranzitoriu) de-a lungul arborelui pulmonar. O altă cale importantă este gena inflamației sistemice rezultată din „spill-over” a numeroși factori circulanți (citokine, celule imunitare activate, lipoproteine oxidate) din plămâni. Ulterior, acest lucru poate avea un impact negativ asupra întregului sistem cardiovascular prin declanșarea vasoconstricției și a disfuncției endoteliale. În cele din urmă, există dovezi acumulate că unii constituenți prooxidativi ai particulelor inhalate (de exemplu, nanoparticule, metale , compuși organici) pot fi capabili să ajungă în circulația sistemică și, prin urmare, să aibă un impact direct asupra sistemului cardio-vascular.

Dincolo de sursele regionale (de exemplu, industrie) și punctuale (de exemplu, trafic) de poluare larg răspândită a aerului înconjurător, o sursă mai localizată, fumatul pasiv (SHS) de la țigări, poate crește, de asemenea, BP. [70-75] SHS crește riscul de valori crescute ale TA la domiciliu, precum și prevalența hipertensiunii mascate. [72-74] Am arătat prin expuneri controlate [70] precum și monitorizarea personală [71] că inhalarea SHS pe termen scurt provoacă creșteri ale TA în câteva ore de la câteva ore. Poate și mai important , o serie de studii au început, de asemenea, să arate că expunerile pe termen lung sunt capabile să promoveze dezvoltarea hipertensiunii cronice. [76,77]

Influența negativă a poluării aerului asupra TA este de relevanță clinică. S-a demonstrat că vizitele la departamentul de urgență pentru hipertensiune arterială au crescut după mai multe zile de poluare a aerului în mai multe țări, inclusiv Canada (niveluri scăzute) și China (niveluri extrem de ridicate). [62,78] Mortalitatea cauzată de hipertensiune arterială a fost, de asemenea, legată de expunerile cronice la $PM_{2,5}$. [69] Reducerea nivelurilor de poluare a aerului înconjurător la nivel oraș și național din cauza reglementărilor guvernamentale oferă îmbunătățiri substanțiale ale sănătății cardiovasculare, precum și reduceri ale mortalității de toate cauzele. [79] Din punct de vedere al practicii clinice, unele studii au arătat că mai multe intervenții la nivel personal pot fi eficiente în reducerea expunerilor nocive și, prin urmare, atenuează sau atenuează răspunsurile prohipertensive. Acestea includ purtarea măștilor de față cu filtru de înaltă eficiență (HEPA) în aer liber și/sau închiderea ferestrelor din exterior în orașe puternic poluate, precum și utilizarea sistemelor de filtrare HEPA de uz casnic și pentru cabină de automobile. [79] Scăderea expunerii la SHS duce, de asemenea, la reduceri substanțiale (10% până la 20%) ale evenimentelor cardiovasculare în câteva luni de la instituirea ordonanțelor privind fumatul. [80] Au fost conturate în detaliu recomandări clinice privind metodele practice de evaluare și reducere a riscurilor cardiovasculare legate de poluarea aerului. [63]

Alți factori de mediu

Câțiva factori de mediu suplimentari comuni societăților moderne s-au dovedit capabili să crească BP, inclusiv expunerea la poluanți organici persistenti, mirosuri puternice (de exemplu, animalele de fermă din apropiere), anumite metale (de exemplu, plumb, cadmiu, mercur, arsen) și câteva substanțe chimice care perturbă sistemul endocrin, utilizate în materiale plastice, cum ar fi sticlele de băuturi (de exemplu, bisfenolii A (de ex., bifenolii alimentari). [3,81-89] Imersia facială în apă rece crește, de asemenea, în mod acut TA (adică reflexul de scufundare).[3] Există dovezi suplimentare că trăirea la latitudini nordice sau sudice mai extreme este asociată cu TA mai mare (posibil legată de vitamina D mai scăzută). [81,82] În cele din urmă, expunerile extraordinar de rare arătate în câteva rapoarte de caz pentru a modifica semnificativ TA includ inhalarea de praf lunar de către astronauți (crește TA) [3] și zborul în spațiu cu gravitație zero (scade TA din cauza dilatației vasodilatatoare, în ciuda debitului cardiac crescut). [87-89]

Rezumatul dovezilor

Principalele constatări din literatura publicată și mecanismele biologice care leagă expunerile mediului de modificările TA sunt rezumate în Tabelul 8.1 . Majoritatea studiilor raportează creșteri medii ale TA sistolice între 5 și 15 mm Hg în urma expunerilor relevante întâlnite în mod obișnuit sau plauzibil în scenariile din lumea reală. Rețineți că unii pacienți pot prezenta răspunsuri și mai mari, iar expunerile extreme pot produce răspunsuri presoare și mai mari decât cele raportate de obicei.

IMPLICAȚII PRACTICII CLINICE

Când să luați în considerare factorii de mediu ar putea afecta BP

- Creșterea TA sau înrăutățirea controlului hipertensiunii (fără alte cauze aparente)
- Hipertensiune arterială „mascată” (expuneri în mediul zilnic în afara cadrului clinicii)
- Expunere(e) recunoscută sau evidentă(e) raportată(e) de pacient (de exemplu, zgomote puternice)
- Mutare sau deplasare la setări de expunere mai mare (altitudine mare, frig, poluare a aerului)

Alte scenarii plauzibile

- Lipsa factorilor de risc tradiționali pentru a explica tensiunea arterială ridicată sau hipertensiunea arterială
- Potențial declanșator al unei urgențe/urgențe hipertensive (de exemplu, poluarea aerului)

t

Evaluați pentru potențiale expuneri de mediu

- Ocupațional (PM sau expunere la zgomot)
- Rezidențial (în special pe drum sau regiune mai rece/la altitudine mai mare)
- Naveta (în special care implică PM sau zgomot legate de trafic intens)
- Călătorie (în special în climă rece/altitudine mare sau în regiunea PM ridicată)
- Solicitați expunerea(e) obișnuită(e) la:
  - **Zgomot:** rutier, ocupațional, trafic aerian, zgomot local neplăcut (de exemplu, construcții)
  - **PM:** lângă drum, surse punctuale locale (fabrici); mutat în regiune poluată, ocupațional
  - **SHS:** acasă. locul de munca. expunerile sociale
  - **Altitudine:** călătorii, deplasări, mutări sezoniere în locații la altitudine mai mare
  - **Schimbări de sezon:** creșterea TA în lunile de iarnă
  - **Frig:** hipertensiune arterială de iarnă, trecere recentă în local mai rece; lipsa încălzirii rezidențiale adecvate

i

Luați în considerare acțiuni prudente de atenuare de la caz la caz

SMOCHIN. 8.1 Algoritm clinic care abordează efectele expunerii mediului asupra tensiunii arteriale. *TA,* tensiunea arterială; *PM,* particule în suspensie.

Fig. 8.1 prezintă o abordare sugerată pentru furnizorii de servicii medicale cu privire la momentul în care să suspecteze și să evalueze efectele potențiale ale expunerilor de mediu asupra BP. Recomandările practice includ furnizarea de educație și consiliere pacienților cu privire la riscurile potențiale în timpul relocarii (de exemplu, călătorii, mutări rezidențiale sau profesionale) în locuri în care sunt așteptate expuneri crescute (de exemplu, altitudine mare, locație mai rece/poluată). Principiul precauției impune, de asemenea, că unii pacienți cu risc ridicat (de exemplu, hipertensiune severă sau necontrolată ; pacienții cu afecțiuni cardiovasculare instabile) ar trebui să încerce serios să evite expunerile inutile, dacă este posibil (de exemplu, călătorii voluntare). Evitarea completă a expunerilor poate necesita schimbări nepractice ale vieții (de exemplu, mutarea) care ar trebui luate în considerare doar în circumstanțe foarte rare în rândul pacienților extrem de afectați sau extrem de vulnerabili. Pe de altă parte, există unele dovezi care susțin o serie de acțiuni mai realiste (de exemplu, filtre de aer, încălzire a locuinței) pe care pacienții le pot implementa de la caz la caz (subliniate în secțiunile anterioare).

Referințe

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hipertens* .

2013;31:1281-1357.
2. GBD 2013 Factori de risc Colaboratori. Evaluarea comparativă globală, regională și națională a riscurilor a 79 de riscuri comportamentale, de mediu și ocupaționale și metabolice sau grupuri de riscuri în 188 de țări, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013. *Lancet* . 2015;386:2287-2323.
3. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. „Hipertensiunea de mediu" efectele factorilor de mediu asupra tensiunii arteriale în practica clinică și cercetare. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* . 2011;13:836-842.
4. Alpérovitch A, Lacombe JM, Hanon O, et al. Relația dintre tensiunea arterială și temperatura exterioară la un eșantion mare de persoane în vârstă. Studiul celor trei orașe. *Arch Intern Med* . 2009;169:75-80.
5. Barnett AG, Sans S, Salomaa V, et al. Efectul temperaturii asupra tensiunii arteriale sistolice. *Monitorizare presă de sânge* . 2007;12:195-203.
6. Halonen JI, Zanobetti A, Sparrow D, et al. Relația dintre temperatura exterioară și tensiunea arterială. *Occup Environ Med* . 2011;68:296-301.
7. Modesti PA, Borabito M, Bertolozzi I, et al. Modificări legate de vreme în profilul tensiunii arteriale pe 24 de ore . Efectele vârstei și implicațiile pentru managementul hipertensiunii. *Hipertensiune arterială* . 2006;47:1-7.
8. Sun Z. Răspunsuri cardiovasculare la expunerea la frig. *Front Biosci* . 2010;2:495-503.
9. Luurila AJ, Kohvakka A, Sundberg S. Comparația răspunsului tensiunii arteriale la stresul termic în saună la pacienții tineri hipertensivi tratați cu atenolol și diltiazem. *Am J Cardiol* . 1989;64:97-99.
10. Brook RD, Shin HH, Bard RL și colab. Expunerea personală la temperaturi mai ridicate pe timp de noapte și dimineața devreme poate crește tensiunea arterială? *J Clin Hypertens* . 2011;13:881-888.

11. Nafstad MC. Asocieri între expunerea mediului și tensiunea arterială în rândul participanților la Studiul de sănătate de la Oslo (HUBRO). *Eur J Epidemiol* . 2006;21:485-491.
12. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Variația sezonieră a tensiunii arteriale și relația sa cu temperatura ambientală la o populație în vârstă. *J Hipertens* . 1993;11:1267-1274.
13. Al-Tamre YY, Al-Hayali JMT, Al-Ramadhan EAH. Sezonalitatea hipertensiunii arteriale. *J Clin Hypert* . 2008;10:125-129.
14. Lewington S, Li L, Sherliker P, et al. Variația sezonieră a tensiunii arteriale și relația acesteia cu temperatura exterioară în 10 regiuni diverse ale Chinei: China Kadoorie Biobank. *J Hipertens* . 2012;30:1383-1391.
15. Yang L, Li L, Lewington S și colab. Temperatura exterioară, tensiunea arterială și mortalitatea prin boli cardiovasculare la 23 000 de persoane cu boli cardiovasculare diagnosticate din China. *Eur Heart J* . 2015;36:1178-1185.
16. Su D, Du H, Zhang X și colab. Sezonul și temperatura exterioară în relație cu detectarea și controlul hipertensiunii arteriale la o populație mare din mediul rural din China. *Int J Epidemiol* . 2014;43:1835-1845.
17. Chen Q, Wang J, Tian J, și colab. Asocierea dintre temperatura ambiantă și tensiunea arterială și regulatorii tensiunii arteriale: 1831 de pacienți hipertensivi urmăriți timp de trei ani. *PLoS One* . 2013;8:e84522.
18. van den Hurk K, de Kort WL, Deinum J, Atsma F. Temperaturile exterioare mai ridicate sunt asociate progresiv cu scăderea tensiunii arteriale: un studiu longitudinal pe 100.000 de indivizi sănătoși. *J Am Soc Hypertens* . 2015;9:536-543.
19. Modesti PA, Morabito M, Massetti L, et al. Modificări sezoniere ale tensiunii arteriale: o relație independentă cu temperatura și orele de lumină. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:908-914.
20. Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F, Espinosa E, Dessì-Fulgheri P, Sarzani R. Vara nu înseamnă întotdeauna mai scăzută: sezonalitate de 24 de ore, zi și noapte . *J Hipertens* . 2012;30:1392-1398.
21. Giorgini P, Rubenfire M, Das R, et al. Poluarea aerului cu particule și temperatura ambiantă : efecte opuse asupra tensiunii arteriale la pacienții cardiaci cu risc ridicat. *J Hipertens* . 2015;33:2032-2038.
22. Fares A. Hipertensiune arterială de iarnă: mecanisme potențiale. *Int J Health Sci (Qassim)* . 2013;7:210-219.
23. Cuspidi C, Ochoa JE, Parati G. Sezonal variations in blood pressure: a complex phenom enon. *J Hipertens* . 2012;30:1315-1320.
24. Cui J, Muller MD, Blaha C, Kunselman AR, Sinoway LI. Variația sezonieră a activității nervoase simpatice musculare. *Physiol Rep* . 2015;3:e12492.
25. Ye X, Wolff R, Yu W, Vaneckova P, Pan X, Tong S. Temperatura ambientală și morbiditatea: o revizuire a dovezilor epidemiologice. *Perspectiva Sănătății Mediului* . 2012;120:19-28.
26. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Efectele pe termen scurt ale temperaturii asupra riscului de infarct miocardic în Anglia și Țara Galilor: analiza regresiei în serie de timp a registrului Proiectului național de audit al ischemiei miocardice (MINAP). *BMJ* . 2010;341:c3823.
27. Handler J. Variabilitatea sezonieră a tensiunii arteriale în California. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* . 2011;13:856-860.
28. Charach G, Rabinovich PD, Weintraub M. Modificări sezoniere ale tensiunii arteriale și frecvența - complicațiilor asociate la pacienții israelieni vârstnici cu hipertensiune arterială esențială. *Gerontologie* . 2004;50:315-321.
29. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, et al. Hipertensiunea arterială și expunerea la zgomot în apropierea aeroporturilor: studiul HYENA. *Perspectiva Sănătății Mediului* . 2008;116:329-333.
30. Barregard L, Bonde E, Öhrström E. Risc de hipertensiune arterială din expunerea la zgomotul din traficul rutier într-un eșantion bazat pe populație. *Occup Environ Med* . 2009;66:410-415.
31. Chang TY, Lai YA, Hsieh HH și colab. Efectele expunerii la zgomotul de mediu asupra tensiunii arteriale ambulatorie la adulții tineri. *Mediu Res* . 2009;109:900-905.
32. Haraladbidis AS, Dimakopoulou K, Vigna-Taglianti F, et al. Efectele acute ale expunerii la zgomot pe timp de noapte asupra tensiunii arteriale la populațiile care locuiesc în apropierea aeroporturilor. *Eur Heart J* . 2008;29:658-664.
33. Davies HW, Vlaanderen JJ, Henderson SB și colab. Corelația dintre co-expunerea la zgomot și poluarea aerului din surse de trafic. *Occup Environ Med* . 2009;66:347-350.
34. Barregard L. Zgomot din trafic și hipertensiune arterială. *Mediu Res* . 2011;111:186-187.
35. Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Efectele cardiovasculare ale expunerii la zgomot de mediu. *Eur Heart J* . 2014;35:829-836.
36. van Kempen E, Babisch W. Relația cantitativă dintre zgomotul din traficul rutier și hipertensiune arterială: o meta-analiză. *J Hipertens* . 2012;30:1075-1086.
37. Kingsley SL, Eliot MN, Whitsel EA, et al. Apropierea rezidențială de drumurile principale și hipertensiune arterială incidentă la femeile aflate în postmenopauză. *Mediu Res* . 2015;142:522-528.
38. Foraster M, Künzli N, Aguilera I, et al. Hipertensiunea arterială și expunerea pe termen lung la zgomotul din interior și poluarea aerului din traficul rutier. *Perspectiva Sănătății Mediului* . 2014;122:1193-1200.
39. Stansfeld SA. Efectele zgomotului asupra sănătății în contextul expunerii la poluarea aerului. *Int J Environ Res Public Health* . 2015;12:12735-12760.
40. Babisch W, Wolf K, Petz M, Heinrich J, Cyrys J, Peters A. Asociații între zgomotul din trafic, poluarea aerului cu particule, hipertensiune arterială și hipertensiune sistolică izolată la adulți: studiul KORA. *Perspectiva Sănătății Mediului* . 2014;122:492-498.
41. Akinseye OA, Williams SK, Seixas A, et al. Somnul ca mediator în calea care leagă factorii de mediu cu hipertensiunea arterială: o revizuire a literaturii. *Int J Hipertens* . 2015;2015:926414.
42. Schmidt F, Kolle K, Kreuder K și colab. Zgomotul avioanelor pe timp de noapte afectează funcția endotelială și crește tensiunea arterială la pacienții cu sau cu risc crescut de boală coronariană. *Clin Res Cardiol* . 2015;104:23-30.
43. Hammer MS, Swinburn TK, Neitzel RL. Poluarea fonică a mediului în Statele Unite: dezvoltarea unui răspuns eficient de sănătate publică. *Perspectiva Sănătății Mediului* . 2014;122:115-119.
44. Babisch W. Relația actualizată expunere-răspuns între zgomotul din traficul rutier și bolile cardiace coronare: o meta-analiză. *Sanatatea Zgomotului* . 2014;16:1-9.
45. Halonen JI, Hansell AL, Gulliver J, et al. Zgomotul din traficul rutier este asociat cu creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare și a mortalității de orice cauză în Londra. *Eur Heart J* . 2015;36:2653-2661.
46. Floud S, Blangiardo M, Clark C, et al. Expunerea la zgomotul din traficul de avion și rutier și asocieri cu boli de inimă și accident vascular cerebral în șase țări europene: un studiu transversal. *Sănătatea Mediului* . 2013;12:89.
47. Correia AW, Peters JL, Levy JI, Melly S, Dominici F. Expunerea rezidențială la zgomotul avioanelor și admiterea la spital pentru boli cardiovasculare: studiu retrospectiv multi-aeroport. *BMJ* . 2013;347:f5561.
48. Babisch W, Swart W, Houthuijs D și colab. Modificatori de expunere ai relațiilor dintre zgomotul de transport cu hipertensiunea arterială și supărarea zgomotului. *J Acoust Soc Am* . 2012;132:3788-3808.
49. Hasler E, Suter PM. Vetter. Efectele specifice ale altitudinii cursei asupra tensiunii arteriale. *J Hum Hipertens* . 1997;11:435-438.
50. Sizlan A, Ogur R, Ozer M, et al. Tensiunea arterială se modifică la subiecții tineri de sex masculin expuși la o altitudine medie. *Clin Auton Res* . 2008;18:84-89.
51. Handler J. Hipertensiunea legată de altitudine. *J Clin Hypertens* . 2009;11:161-165.
52. Luks AM. Ar trebui călătorii cu hipertensiune arterială să își ajusteze medicamentele atunci când călătoresc la altitudine mare? *High Altitude Med Biol* . 2009;10:11-14.
53. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M, et al. Mortalitate mai scăzută din cauza bolilor coronariene și a accidentului vascular cerebral la altitudini mai mari în Elveția. *Circulația* . 2009;120:495-501.
54. Rimoldi SF, Sartori C, Seiler C, et al. Expunerea la altitudine mare la pacienții cu boală cardiovasculară: evaluarea riscului și recomandări practice. *Prog Cardiovasc Dis* . 2010;52:512-524.
55. Dhar P, Sharma VK, Hota KB și colab. Răspunsuri cardiovasculare autonome la locuitorii de câmpie aclimatizați pe șederea prelungită la altitudine mare: un studiu longitudinal de urmărire. *PLoS One* . 2014;9:e84274.
56. Mingji C, Onakpoya IJ, Perera R, Ward AM, Heneghan CJ. Relația dintre altitudine și prevalența hipertensiunii în Tibet: o revizuire sistematică. *Inima* . 2015;101:1054-1060.
57. Parati G, Bilo G, Faini A, et al. Modificări ale tensiunii arteriale ambulatorie de 24 de ore și efectele blocării receptorului angiotensinei II în timpul expunerii acute și prelungite la mare altitudine: un studiu clinic randomizat. *Eur Heart J* . 2014;35:3113-3122.
58. Bilo G, Villafuerte FC, Faini A, et al. Tensiunea arterială ambulatorie la pacienții hipertensivi netratați și tratați la altitudine mare: studiul High Altitude Cardiovascular Research-Andes. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:1266-1272.
59. Burtscher M. Efectele vieții la altitudini mai mari asupra mortalității: o revizuire narativă. *Îmbătrânire Dis* . 2013;5:274-280.
60. Bärtsch P, Swenson ER. Practică clinică: boli acute de mare altitudine. *N Engl J Med* . 2013;368:2294-2302.
61. Brook RD, Rajagopalan S. Poluarea aerului cu particule și tensiunea arterială. *J Am Soc Hypertens* . 2009;3:332-350.
62. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, Rubenfire M, Brook RD, Ferri C. Expunerea la poluarea aerului și tensiunea arterială: o revizuire actualizată a literaturii. *Curr Pharm Des* . 2015;22:28-51.
63. Brook RD, Rajagopalan S, Pope 3rd CA, et al. Poluarea aerului cu particule și bolile cardiovasculare: o actualizare a declarației științifice de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2010;121:2331-2378.
64. Brook RD, Sun Z, Brook JR și colab. Condițiile extreme de poluare a aerului afectează negativ tensiunea arterială și rezistența la insulină: studiul poluării aerului și bolilor cardiometabolice. *Hipertensiune arterială* . 2016;67:77-85.
65. Rich DQ, Kipen HM, Huang W și colab. Asocierea dintre modificările nivelurilor de poluare a aerului în timpul Jocurilor Olimpice de la Beijing și biomarkerii inflamației și trombozei la adulții tineri sănătoși. *JAMA* . 2012;307:2068-2078.
66. Liang R, Zhang B, Zhao X, Ruan Y, Lian H, Fan Z. Efectul expunerii la PM2.5 asupra tensiunii arteriale: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Hipertens* . 2014;32:2130-2140.
67. Chen H, Burnett RT, Kwong JC și colab. Asocierea spațială între particulele fine ambientale și hipertensiunea arterială incidentă. *Circulația* . 2014;129:562-569.
68. Coogan PF, White LF, Jerrett M, et al. Poluarea aerului și incidența hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat la femeile de culoare care locuiesc în Los Angeles. *Circulația* . 2012;125:767-772.
69. Pope 3rd CA, Turner MC, Burnett RT și colab. Relațiile dintre poluarea aerului cu particule fine , tulburările cardiometabolice și mortalitatea cardiovasculară. *Circ Res* . 2015;116:108-115.
70. Bard RL, Dvonch JT, Kaciroti N, et al. Expunerea acută la fumatul pasiv în doze mari este întotdeauna dăunătoare pentru funcția microvasculară la adulții sănătoși? *Preveniți Cardiol* . 2010;13:175-179.
71. Brook RD, Bard RL, Burnett RT și colab. Diferențele de tensiune arterială și răspunsurile vasculare asociate cu expunerile la particule fine din mediul înconjurător măsurate la nivel personal versus comunitate. *Occup Environ Med* . 2011;68:224-230.
72. Makrisk TK, Thomapoulous C, Papadopoulous DP și colab. Asocierea fumatului pasiv cu hipertensiunea mascata la nefumatorii clinic normotensivi. *Sunt J hipertens* . 2009;22:853-859.
73. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, et al. Efectele acute ale fumatului pasiv asupra tensiunii arteriale și ritmului cardiac la femeile sănătoase. *Monitorizare presă de sânge* . 2010;15:251-256.
74. Seki M, Inoue R, Ohkubo T, et al. Asocierea expunerii la fumul de tutun din mediu cu tensiunea arterială crescută la domiciliu la femeile japoneze: studiul Ohasma. *J Hipertens* . 2010;28:1814-1820.
75. Heiss C, Amabile N, Lee AC și colab. Expunerea scurtă la fumul pasiv deprimă activitatea celulelor progenitoare endoteliale și funcția endotelială. *J Am Coll Cardiol* . 2008;51:1760-1771.
76. Alshaarawy O, Xiao J, Shankar A. Asociația nivelurilor serice de cotinină și hipertensiune arterială la cei care nu au fumat niciodată. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:304-308.
77. Li N, Li Z, Chen S, Yang N, Ren A, Ye R. Efectele fumatului pasiv asupra hipertensiunii arteriale la femeile nefumătoare din mediul rural din China. *J Hipertens* . 2015;33:2210-2214.
78. Brook RD, Kousha T. Poluarea aerului și vizitele la departamentul de urgență pentru hipertensiune arterială în Edmonton și Calgary, Canada: un studiu de caz încrucișat. *Sunt J hipertens* . 2015;28:1121-1126.
79. Morishita M, Thompson KC, Brook RD. Înțelegerea poluării aerului și a bolilor cardiovasculare: poate fi prevenită? *Curr Cardiovasc Risk Rep* . 2015;9:30.
80. Jones MR, Barnoya J, Stranges S, Losonczy L, Navas-Acien A. Evenimente cardiovasculare în urma legislațiilor fără fumat: o revizuire sistematică actualizată și meta-analiză. *Curr Environ Health Rep* . 2014;1:239-249.
81. Jh Young, Chang Y-PC, Kim JD-O și colab. Susceptibilitatea diferențială la hipertensiune arterială se datorează selecției în timpul expansiunii în afara Africii. *PLOS Genetica* . 2005;1:e82.
82. Rostand SG. Lumina ultravioletă poate contribui la diferențele de presiune geografică și rasială . *Hipertensiune arterială* . 1997;30:150-156.
83. Rancière F, Lyons JG, Loh VH și colab. Bisfenolul A și riscul de tulburări cardiometabolice : o revizuire sistematică cu meta-analiză a dovezilor epidemiologice. *Sănătatea Mediului* . 2015;14:46.
84. Trasande L, Attina TM. Asocierea expunerii la înlocuitori de di-2-etilhexilftalat cu creșterea tensiunii arteriale la copii și adolescenți. *Hipertensiune arterială* . 2015;66:301-308.
85. Lind L, Lind PM. Poluanții organici persistenți și substanțele chimice asociate plasticului pot provoca boli cardiovasculare? *J Intern Med* . 2012;271:537-553.
86. Aripa S, Horton RA, Rose KM. Poluarea aerului de la operațiunile porcine industriale și tensiunea arterială a locuitorilor vecini. *Perspectiva Sănătății Mediului* . 2013;121:92-96.
87. Hallgren E, Migeotte PF, Kornilova L, et al. Sistemul vestibular disfuncțional provoacă o scădere a tensiunii arteriale la astronauții care se întorc din spațiu. *Rep științific* . 2015;5:17627.
88. Mandsager KT, Robertson D, Diedrich A. Funcția sistemului nervos autonom în timpul zborului spațial. *Clin Auton Res* . 2015;25:141-151.
89. Norsk P, Asmar A, Damgaard M, Christensen NJ. Schimbări de fluide, vasodilatație și scăderea ambulatorie a tensiunii arteriale în timpul zborului spațial de lungă durată. *J Physiol* . 2015;593:573-584.

9 Măsurarea tensiunii arteriale la birou

Clarence E. Grim și Carlene M. Grim



Deoarece pacienții a căror tensiune arterială (TA) crește la niveluri nesănătoase, de obicei, nu au simptome care să sugereze prezența acestei afecțiuni, singura modalitate de a detecta „ucigașul tăcut” este măsurarea cu precizie a TA. Astfel, motivul major pentru măsurarea TA în cabinet este de a detecta evoluția unei TA nesănătoase, astfel încât tratamentul de scădere a TA la niveluri sănătoase să poată fi încorporat în planul de tratament al pacientului. Ca și în cazul oricărui test de screening, este esențial să minimizați rezultatele fals pozitive și fals negative. Acest lucru poate fi realizat doar prin respectarea strictă a liniilor directoare. Din păcate, aceste linii directoare nu sunt aproape niciodată respectate în practica medicală curentă. Scopul acestui capitol este de a se asigura că TA este măsurată cu acuratețe în timpul fiecărei vizite, precum și în timpul procesului de screening. Se speră că standardele pentru „screening” vor fi respectate de fiecare dată când TA este măsurată pentru a ghida terapia în clinică. Grupul de lucru preventiv al Statelor Unite a studiat această problemă critică de îngrijire a sănătății, iar ghidurile de screening recomandate sunt în Tabelul 9.1 . [1]

Tabelul 9.1 rezumă recomandările acestora. Rețineți că nu recomandă ca BP să se facă la fiecare vizită (se va economisi timp și bani), ci doar la intervale specificate, în funcție de vârsta pacienților. Preferința noastră este ca BP să se facă cu un protocol specific la ceea ce s-ar putea numi măsurători „Screening sau Diagnostic BP”. Când se face acest BP, ar trebui să fie exact conform protocolului American Heart Association (AHA) prin auscultare; odihna 5 minute, 3 citiri si medie folosita. La alte vizite, TA nici măcar nu trebuie măsurată decât dacă există motive întemeiate pentru a face acest lucru. Ele nu încorporează SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [2] date care ar sugera că dacă sistolica este mai mare de 120 mm Hg la subiecții cu risc ridicat ar trebui să fie examinate în fiecare an și interpretarea noastră a SPRINT este că acest lucru ar trebui făcut numai cu Omron 907.

Ei recomandă ca screeningul BP să fie făcut la unii la 3 până la 5 ani și în restul anual (Tabelul 9.1) .

DE CE TREBUIE CITIT ACEST CAPITOLUL CU MAI DETALII?

"Cea mai importantă abilitate pe care o vei învăța în cariera ta medicală este să măsori tensiunea arterială. Fă-o corect și vei ajuta mai mulți pacienți să aibă o sănătate mai bună decât cu orice altă abilitate pe care o înveți. Fă-o greșit și vei face rău mai multor pacienți decât cu orice alte erori medicale pe care le faci de-a lungul carierei tale." CE Grim MD 1991: Curriculum de medicină preventivă UCLA, program de instruire și certificare pentru măsurarea tensiunii arteriale, primul an.

Scopul acestui capitol este de a vă actualiza abilitățile de tensiune arterială, astfel încât să obțineți întotdeauna sau să primiți cea mai precisă tensiune arterială. În experiența noastră de 40 de ani în evaluarea și actualizarea abilităților medicului în exercițiu (și personalului lor) în măsurarea TA, este foarte probabil să nu fi primit instruirea detaliată și practica ghidată necesară pentru a stăpâni această abilitate și nici capacitatea de a măsura TA cu acuratețe nu a fost evaluată încă de la pregătirea inițială. Delegarea acestei abilități de măsurare către alții este acceptabilă și poate preferată, dar trebuie să fi stăpânit cunoștințele și abilitățile pentru a te asigura că cei care fac BP pentru tine o fac corect . Evaluarea și actualizarea continuă a abilităților dumneavoastră și ale acestora sunt esențiale pentru furnizarea de îngrijiri cardiovasculare de cea mai înaltă calitate.

Vă recomandăm să faceți această autoevaluare rapidă, deoarece vă va oferi un ghid pentru domeniile de cunoștințe și practică pe care trebuie să le actualizați. Toate aceste probleme vor fi apoi acoperite în detaliu.

1. Studiul SPRINT 2015 [2] a testat ipoteza că scăderea TA sistolică la mai puțin de 120 mm Hg a fost mai bună decât la un obiectiv de 120 până la mai puțin de 140 mm Hg. Studiul a fost oprit devreme, deoarece grupul inferior a avut rate semnificativ mai mici de deces, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă congestivă. Ce a fost unic la protocolul de măsurare a TA utilizat pentru a diagnostica nasul și a trata acești pacienți? (TA a fost măsurată de dispozitivul Omron 907 după ce s-a odihnit timp de 5 minute cu nimeni altcineva în cameră. Au fost luate trei măsurători și au fost mediate).
2. Măsurați TA cu pacientul așezat pe marginea mesei de examinare. Cât de mult și în ce direcție va schimba acest lucru citirea TA în comparație cu măsurarea TA cu pacientul așezat corespunzător pe un scaun?
3. În medie, ce procent din pacienții care au TA măsurată printr-un dispozitiv automat de TA aprobat de AAMI (Asociația pentru Avansarea Instrumentelor Medicale) va fi scăzută TA înregistrată cu mai mult de 5 mm Hg? [3] Adică la pacienții dumneavoastră cu o presiune diastolică adevărată de 90 mm Hg, în câte citirea automată va înregistra dispozitivul cu mai mult de 5 mm Hg? 5%, 12%, 25% 50%?
4. Standardul de aur recomandat pentru măsurarea tensiunii arteriale la birou de către cea mai recentă AHA este: (1) Metoda auscultatorie folosind un manometru cu mercur? (2) Vreun dispozitiv electronic care a fost validat ca fiind exact de către AAMI? [3]
5. De ce ar trebui măsurată TA la ambele brațe la prima vizită?

TABELUL 9.1 **Recomandări de depistare a tensiunii arteriale**

LA FIECARE 3-5 ANI	FIECARE AN
Vârsta 18-39. Dacă TA de birou a fost întotdeauna <130/85 mm Hg și nu există alți factori de risc.	Vârsta ≥ 40 sau IMC > 30 (obez) afro-americani TA 130-39/85-89 mm Hg

(Date de la Newsroom. US Preventive Services Task Force. iunie 2016. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/newsroom.)
IMC, indicele de masă corporală; TA, tensiunea arterială.

6. Care cap al stetoscopului tău s-a dovedit a fi cel mai precis în detectarea sunetelor TA?
7. Cât de precis doriți ca personalul dumneavoastră să măsoare TA a pacientului dumneavoastră? În 2, 4, 6, 8 sau 10 mm Hg?
8. Cât de precis doriți ca dispozitivul folosit de personalul dumneavoastră să măsoare TA? În 2, 4, 6, 8 sau 10 mm Hg?
9. Odată ce se înregistrează o TA de cabinet peste 140/90 mm Hg la un pacient anterior normotensiv, care este următorul pas recomandat pentru confirmarea diagnosticului înainte de începerea tratamentului? Mai multe citiri de la birou, citiri ale TA la domiciliu, citiri ale TA în ambulatoriu 24 de ore.
10. Dacă personalul dumneavoastră poziționează corect centrul manșetei BP pe brațul pacientului dumneavoastră la nivelul inimii, dar aceasta este cu doi centimetri mai mică decât cea folosită de personalul cabinetului medicului dumneavoastră de trimitere, va fi TA măsurată în cabinetul dumneavoastră (toate celelalte lucruri fiind egale) mai mare sau mai mică? Cu cât?
11. Cum validează personalul dumneavoastră că dispozitivul automat de BP utilizat în cabinetul dumneavoastră sau de către pacientul dumneavoastră este „suficient de precis" pentru ghidurile dumneavoastră pentru fiecare pacient?

Rolul unui medic măsurat BP s-a diminuat odată cu introducerea dispozitivelor automate și scăderea timpului în timpul medicului. Cu toate acestea, majoritatea practicienilor nu realizează că metoda auscultatorii este încă standardul de aur, deoarece niciun dispozitiv automat nu s-a dovedit a fi la fel de precis și de fiabil. Nici nu înțeleg că toate dispozitivele automate trebuie validate la fel de precise la fiecare pacient folosind metoda auscultatorii standard. Acest lucru se poate face numai prin auscultare. Fie dumneavoastră, fie cineva din echipa dumneavoastră trebuie să fiți desemnat ca standardul de aur pentru a vă asigura că pacienții dumneavoastră beneficiază de cea mai bună îngrijire cardiovasculară. Acest capitol vă va permite să vă actualizați cunoștințele și abilitățile în măsurarea TA, precum și să vă asigurați că personalul dumneavoastră este la zi.

Tensiunea arterială (TA) ocupă locul trei (după vârstă și consumul de tutun) ca predictori ai mortalității și procentului de viață petrecut suferind de complicația cardiovasculară a unei TA nesănătoase (durata suferinței de boală cardiovasculară [CVD]). [4,5] Motivul pentru a măsura tensiunea arterială a unui pacient este de a identifica dacă aceasta este nesănătoasă (pe care o numim hipertensiune arterială sau HTA), așa cum au demonstrat studiile care arată că scăderea nivelului de tensiune arterială scade riscul de BCV din cauza HTN și crește durata vieții și scade dizabilitatea din cauza complicațiilor HTN. O măsurare exactă a TA este esențială pentru a vă asigura că pacienților dumneavoastră nu li se refuză beneficiile dovedite ale detectării și tratării HTN. Din păcate, măsurarea TA aproape niciodată nu este efectuată conform ghidurilor recunoscute, publicate periodic de AHA din 1938. [6] Liga Mondială a Hipertensiunii [7] a emis recent linii directoare pentru producători pentru a dezvolta un dispozitiv de măsurare a TA precis și fiabil pentru utilizare în setări cu resurse reduse, deoarece TA ridicată este acum principala cauză de deces și invaliditate în fiecare țară din lume. Susținem că un astfel de dispozitiv există în prezent: un lucrător din domeniul sănătății instruit care folosește un manometru precis și o lunetă stetoscopică. Aceste recomandări subliniază faptul că fiecare clinică trebuie să aibă un observator TA instruit, care poate valida acuratețea tuturor dispozitivelor automate, precum și oricine face - măsurători auscultatorii.

O SCURTĂ ISTORIE DE MAI MULT DE UN SECO DE MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE

La începutul anilor 1900, odată cu apariția metodelor standardizate de măsurare a TA, a devenit evident că TA crescută a fost un predictor important al morții premature și al dizabilității la pacienții care au raportat că se simțeau bolnavi. În 1904, Theodore C. Janeway, primul profesor cu normă întreagă de Medicină la Hopkins, a publicat primul text clinic [8] despre cum se măsoară TA prin simpla palpare a arterei radiale folosind o manșetă gonflabilă și un manometru cu mercur. Punctul în care pulsul a dispărut la umflare și a reapărut la dezumflare a fost „presiunea sistolică palpată". Apoi, opt ani mai târziu, a raportat observațiile sale privind morbiditatea și mortalitatea a 7872 de pacienți simptomatici pe care el și tatăl său i-au urmărit. Cei 870 de pacienți hipertensivi „bine-to-do" aveau toți o TA mai mare de 160 și au fost urmăriți timp de nouă ani. [9] Din această analiză, el a sugerat termenul „boală cardiovasculară hipertensivă". El a observat că 53% dintre bărbați și 32% dintre femeile cu hipertensiune arterială simptomatică au murit în această perioadă de 9 ani, iar 50% dintre cei care au murit au murit în primii 5 ani după ce au fost văzuți. Insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral au reprezentat 50%, iar uremia 30% din decese. Astfel, chiar și o TA sistolică determinată numai prin palpare a fost o modalitate remarcabilă de a prezice moartea cardiovasculară în continuare. Până în 1914, industria asigurărilor de viață aflase că, chiar și la bărbații asimptomatici, măsurarea TA era cea mai bună modalitate (după vârstă) de a prezice moartea prematură și invaliditatea . Scopul industriei asigurărilor de viață este de a asigura persoanele care vor trăi cel mai mult și nu de a-i asigura pe cei care riscă să moară prematur. BP a apărut rapid ca cea mai bună modalitate de a face acest lucru. Curând, toți examinatorii de asigurări au fost obligați să măsoare BP înainte ca o persoană să poată obține o poliță de asigurare de viață. În 1913, directorul medical al Northwest Mutual Life Insurance Company a declarat: "Nici un practician în medicină nu ar trebui să rămână fără tensiometru. Acesta este un ajutor cel mai valoros în diagnostic." [10] În 1918, directorul medical al Companiei Metropolitane de Asigurări de Viață a comandat 1000 de Baumanometre de la Compania WA Baum pe care examinatorii săi să le folosească pentru examinarea solicitanților pentru a se asigura că îi asigurau doar pe cei cu riscurile cele mai scăzute la tarife standard. [11]

Studiile bazate pe populație pentru a investiga rolul factorilor care prezic cei care vor dezvolta BCV au început în 1948 cu studiul Framingham Heart Study. O singură TA a fost măsurată la prima vizită prin auscultare cu un manometru cu mercur de către un medic instruit. În decurs de 6 ani, a fost clar că această TA unică a fost predictorul cheie al viitoarelor BCV și riscul a crescut continuu de la nivelul cel mai scăzut la cel mai ridicat al TA sistolice. Toate informațiile predictive au fost conținute în TA sistolică. Mai mult, atunci când TA a fost mediată pe mai multe vizite (examinările au avut loc la fiecare doi ani), cu atât TA sistolice a prezis mai bine rezultatele. Cel puțin 91% dintre cei care au dezvoltat insuficiență cardiacă (IC) au avut TA mare înainte de a dezvolta insuficiență cardiacă evidentă. [12] Un raport recent din Minnesota sugerează că traiectoria de 10 ani a TA poate fi un predictor și mai bun al anilor de viață pierduți din cauza BCV. [13] Impactul BP este și mai devastator la afro-americanii din Evans County, Georgia, unde 40% din toate decesele la femeile afro-americane au fost atribuite BP ridicate. [14] Înainte de apariția medicamentelor eficiente pentru TA, doar restricția severă de sodiu a fost demonstrată ca o modalitate eficientă de a reduce TA la niveluri normale și de a inversa rapid ICC avansat. [15] Cu toate acestea, descoperirea medicamentelor în anii 1950 care au scăzut BP a dus la implementarea unor studii pe scară largă în anii 1960 pentru a determina nivelul la care riscurile de scădere a tensiunii arteriale au depășit riscurile de a nu o scădea. Aceste studii timpurii care încearcă să modifice istoria naturală a hipertensiunii (vezi capitolul 18) au necesitat proiectarea și implementarea unor mecanisme pentru a se asigura că tot personalul din numeroasele centre de studiu va măsura TA cu cea mai mare acuratețe și fiabilitate pe o perioadă de 5 ani. Metode de

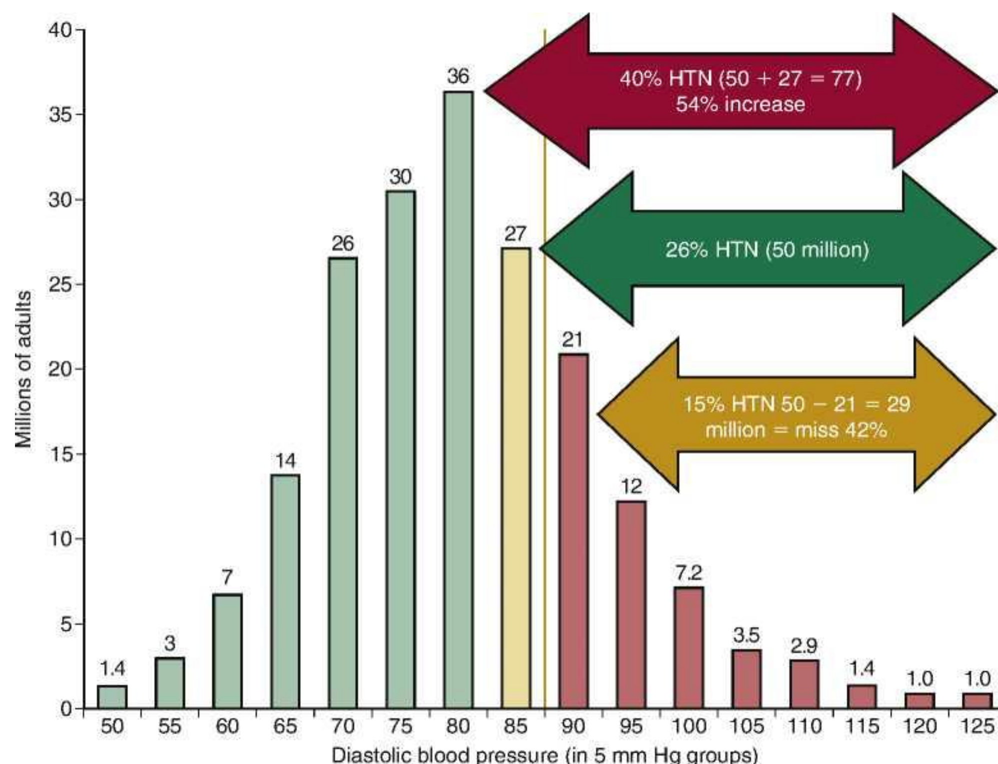


FIG. 9.1 The effect of small errors on blood pressure (BP) measurement in the percentage of the population with and without high BP. See text for further discussion. *(Data from Daugherty SA. Hypertension detection and follow-up program. Description of the enumerated and screened population.* Hypertension. *1983;5[6 Pt 2]:IV1-43.)*

instruirea dezvoltată pentru aceste studii și alte studii, precum și pentru anchetele naționale de examinare a sănătății și nutriției (NHANES) bazate pe populație, a evoluat într-un program standardizat de formare, certificare și asigurare a calității. [16] Lecțiile învățate din aceste programe de formare nu au fost încă transferate la formarea de bază a celor care iau BP în practica medicinei de astăzi. Un program de instruire și certificare bazat pe video și CD-uri a fost bazat pe experiențele lor. [17] Implementarea acestor programe de formare și certificare pentru personalul care lucrează în NHANES a îmbunătățit calitatea măsurătorilor TA în acest program important. [18] Statele Michigan [19] și Arkansas [20] au adaptat programul la un loc online, pentru a îmbunătăți calitatea măsurării TA în practica clinică (a se vedea www.michigan.gov/hbpu pentru mai multe detalii; programul este disponibil și online la http://shared care.trainingcampus.net). În Arkansas, cunoștințele și capacitatea asistenților medicali de sănătate publică de a citi BP auscultatorii au fost îmbunătățite semnificativ prin acest program online de 1 oră. O asistentă a remarcat că măsurase incorect TA de peste 30 de ani!

În majoritatea studiilor cu hipertensiune la scară largă, diferența de TA între grupurile tratate și cele netratate pe o perioadă de 5 ani a fost mai mică de 10/5 mm Hg. Astfel, erorile de această amploare, dacă sunt fals scăzute, vor nega beneficiile dovedite ale tratamentului pentru milioane de oameni care au cu adevărat TA mare, dar cărora li se va spune în mod incorect că TA nu este suficient de mare pentru a justifica tratamentul. Vezi Fig. 9.1 și discuția ulterioară.

BP indirect automatizat prin metoda oscilometrică (vezi capitolul 10) a fost descrisă pentru prima dată în 1979 de Ramsey [21] în care oscilațiile undei de puls transmise din artera de sub manșetă au fost convertite în estimări ale TA sistolică și diastolică. Din păcate, algoritmul folosit de dispozitivele automate diferă în funcție de fabricație și dispozitivele diferite nu obțin adesea aceeași citire la aceeași persoană [22] și sunt adesea inexacte în practică. [23] Pentru a se asigura că astfel de dispozitive sunt „suficient de precise” pentru uz clinic, AAMI a stabilit că dispozitivele care trec validarea lor este puțin probabil să citească cu mai mult de 10 mm Hg prea mare sau prea scăzut. Etalonul de aur
folosit de AAMI și recomandat de AHA continuă să fie tehnica auscultatoare.

IMPORTANȚA MĂSURĂRII ATENȚE A TENSIUNII ARTERIALE PENTRU SISTEMUL DE ÎNGRIJIRE A SĂNĂTĂȚII

Fig. 9.1 ilustrează efectul unei erori sistematice de măsurare a TA „mică” (5 mm Hg) asupra prevalenței hipertensiunii arteriale în cel mai mare program național de screening pentru hipertensiune arterială efectuat vreodată, [24.] care încă reflectă sistemul de îngrijire a sănătății din SUA . Axa orizontală este tensiunea arterială diastolică (DBP) la intervale de 5 mm Hg. Axa verticală este procentul din populația SUA (în 1983) care a avut o DBP în fiecare interval de 5 mm Hg. Linia galbenă verticală la 90 mm Hg împarte populația în cei cu TAD de 90 mm Hg sau mai mare, care sunt diagnosticați ca hipertensivi. În acest eșantion, 25% dintre adulți (~ 50 de milioane per fii) au avut o DBP de 90 mm Hg sau mai mare. Dacă TA a fost măsurată „doar” cu 5 mm Hg prea mare, atunci celor cu o TAD de 85 până la 90 mm Hg li s-ar fi spus că au hipertensiune arterială. Acest lucru ar fi crescut numărul de americani diagnosticați cu HTA cu 54% (~ 27 de milioane) cărora ar trebui să le scadă TA. Cu alte cuvinte, populația americană de hipertensiune ar fi crescut (în mod eronat) cu 54%. Acest lucru ar adăuga o povară enormă (în timp, cost și efort) sistemului de sănătate. Dacă eroarea ar fi fost de așa natură încât DBP a fost măsurată sistematic „doar” 5 mm Hg prea scăzut, atunci cei cu o DBP de la 90 la 95 mm Hg ar fi fost etichetați ca nehipertensivi, iar 42% dintre persoanele cu adevărat hipertensive li s-ar refuza beneficiile dovedite ale scăderii TA. Deoarece un om antrenat care folosește un manometru cu mercur este încă standardul de aur pentru măsurarea TA și majoritatea covârșitoare a bazei noastre de date de studii clinice s-a bazat pe această metodă, adevărații discipoli ai medicinei bazate pe dovezi ar trebui să insiste să folosească această tehnică pentru a măsura TA, mai degrabă decât să accepte alte metode de măsurare a TA. Recentul studiu SPRINT [2] este posibil să fi schimbat acest lucru,

deoarece doar un dispozitiv automat a fost utilizat pentru a înscrie și ajusta medicamentele în timpul procesului.

PREOCUPĂRI DE MEDIU PRIVIND MERCURUL ELEMENTAL LA LOCUL DE MUNCĂ MEDICAL

De la începutul anilor 1990, autoritățile de reglementare (inclusiv Administrația SUA pentru Sănătate și Securitate în Muncă) au cerut reducerea/eliminarea mercurului și a altor substanțe toxice cunoscute din toate locurile de muncă. [25-28] În unele jurisdicții (de exemplu, Suedia, Minnesota) și sisteme de îngrijire a sănătății (de exemplu, Departamentul SUA pentru Afaceri Veteranilor Medical Centers), tensiometrele cu mercur au fost interzise și sunt înlocuite. Contribuția manometrelor cu mercur la sarcina globală de mercur trebuie să fie extrem de mică și mult mai mică decât contribuția becurilor de consum redus, care conțin mercur, recomandate pe scară largă. Cu toate acestea, statul Washington interzice achiziționarea unui nou manometru cu mercur, cu excepția cazului în care îl înlocuiește pe unul aflat deja în funcțiune. Pe de altă parte, Michigan permite fiecărui medic să aibă un dispozitiv cu mercur pentru calibrare. Acest lucru prezintă atât provocări, cât și oportunități.

Beneficiul evident al eliminării toxinei cunoscute, elementul - mercur, este că lucrătorii din domeniul sănătății nu vor mai fi expuși nici măcar la niveluri scăzute de vapori de mercur. Inhalarea cronică a vaporilor de mercur a fost legată de scăderea acuității mentale, insuficiență renală, neuropatie periferică și moarte. [29] Nu au fost raportate probleme cu expunerea la mercur de la dispozitivele BP, cu excepția persoanelor care le-au reparat cu mulți ani în urmă în unități neventilate. Preocuparea clară este că tensiometrul cu mercur va fi dificil de înlocuit. [30] Această metodă tradițională, foarte precisă, foarte reproductibilă și simplă de măsurare a TA a fost tehnica standard pentru măsurarea TA de birou de mai bine de 100 de ani. De fapt, designul tensiometrului cu mercur este în esență neschimbat astăzi față de cel folosit acum 100 de ani, cu excepția faptului că instrumentele de astăzi sunt mai puțin probabil să descarce mercur lichid , mai ales dacă sunt scăpate. Din cauza densității constante a mercurului la toate altitudinile și mediile locuibile și a funcției sale universale ca „standard” în toate măsurătorile presiunii din fiecare ramură a științei, există o mică diferență de precizie între mărci, ceea ce cu siguranță nu este cazul altor tipuri de tensiometre. În ciuda simplității tensiometrului cu mercur, acesta trebuie întreținut și curățat ocazional. Un sondaj al - tensiometrelor cu mercur din spitalele braziliene a găsit 21% dintre dispozitive cu probleme tehnice care le-ar putea reduce acuratețea, [31.] un studiu similar în Anglia a găsit mai mult de 50% din coloanele de mercur care erau defecte. [32] Cu toate acestea, majoritatea problemelor cu aceste dispozitive au fost legate de vezica urinară, manșete și supape, și nu de manometrele cu mercur în sine. Astfel, chiar și atunci când dispozitivele cu mercur sunt înlocuite, biroul/sistemul de sănătate trebuie să implementeze măsuri de control al calității pentru toate părțile dispozitivelor BP care funcționează cel mai frecvent defectuos.

Din păcate, în prezent nu există un înlocuitor general acceptat pentru manometrele cu mercur, iar cel mai recent set de linii directoare din Europa și AHA continuă să recomande utilizarea mercurului, dacă este disponibil. [6,33] Deși cel mai recent raport al Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC 7) nu a aprobat pe deplin utilizarea alternativelor la tensiometrul cu mercur, [34] În multe centre sunt adoptate dispozitive mai noi de măsurare a TA (care nu conțin mercur) . Din păcate, foarte puține dispozitive „profesionale” de măsurare a TA au fost testate temeinic [35] sau s-au dovedit la fel de fiabile, precise și de lungă durată precum coloana de mercur. Puține tensiometre automate au fost validate ca fiind precise la copii care utilizează faza IV sau faza 4 (amortizare) Korotkoff, așa cum cer cele mai noi standarde AAMI. Majoritatea dispozitivelor ieftine de pe piață în prezent sunt destinate uzului casnic, unde pot fi activate poate o dată pe zi. Acestea probabil nu sunt suficient de precise și nici de durabile pentru a fi recomandate pentru a

unitate de sănătate aglomerată, la care TA este măsurată de sute de ori pe zi. Cu toate acestea, astfel de dispozitive de acasă sunt utilizate pe scară largă în birouri, în special în instituțiile de geriatrie. Deoarece nu există un dispozitiv electronic standard de aur, șapte dispozitive diferite de BP acasă au fost testate pe un singur subiect timp de câteva săptămâni, pentru a determina dacă BP medii de acasă măsurate de dispozitive au fost similare. [22] Din păcate, media TA la domiciliu pe 2 săptămâni estimată de aceste dispozitive a variat cu 31 mm Hg pentru presiunea bool sistolică (TAS) și 19 mm Hg pentru tensiunea arterială diastolică (TAD). Astfel, practicianul trebuie să valideze, la fiecare pacient, fiecare dispozitiv automat folosit pentru a face judecăți medicale. Un dispozitiv electronic care arată ca un manometru aneroid mare a fost validat. [36] Problemele de acuratețe pe termen lung, durabilitate, deplasare și histerezis nu au fost raportate în acest sau în niciun alt monitor electronic de TA. Nometrele de sfigmom aneroid ieftine sunt susceptibile la deteriorare (în special după ce au fost scăpate pe podea), rezultând măsurători inexacte care nu sunt ușor de recunoscut. [37] Aceste dispozitive sunt cel mai frecvent utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății la domiciliu, cum ar fi asistentele care vizitează. Pentru aceste dispozitive au fost recomandate apărătoare de cauciuc și calibrare regulată. Chiar și dispozitivele oscilometrice validate vor face erori mari (>10 mm Hg) la mulți pacienți individuali. Termenul de măsurare oscilometrică nesigură a presiunii arteriale (UOBPM) a fost inventat de Sterigou în 2006 [38] când au făcut observația că unul dintre cele mai utilizate dispozitive, BPTru, a făcut erori în care media a trei citiri efectuate de aparat (comparativ cu standardul de aur TA auscultată simultan) a depășit 10 mm Hg la cel puțin 40% dintre subiecți. Într-o analiză detaliată a protocolului de validare AAMI [39] s-a subliniat că până la 50% din citiri pot fi de așteptat să fie reduse cu cel puțin 5 mm Hg. Prin urmare, este necesar să se evalueze acuratețea oricărui dispozitiv automat pe fiecare pacient pentru a fi sigur că este suficient de precis pentru a fi utilizat pentru a diagnostica și trata TA la acesta. Noile revizuiri atât ale Societății Europene de Hipertensiune (ESH) cât și ale protocolului AAMI vor crește numărul de dispozitive de acasă care nu vor putea trece standardele. O analiză a noului standard de protocol ESH a crescut rata de eșec a dispozitivelor publicate pe piață de la 17% la 42%. [40] Motivul major al eșecului a fost cerința ca, atunci când au fost testați pe 33 de subiecți, doar trei ar putea avea toate cele trei citiri ale dispozitivului care diferă cu mai mult de 5 mm Hg de citirile umane secvențiale care includ fiecare citire a dispozitivului. Noul și mai strict protocol de validare AAMI testează probabilitatea (la nivelul de 15%) ca un dispozitiv să aibă o eroare mai mare de 10 mm Hg. [3] Protocolul de testare statistică se bazează pe definiția istorică a unei erori „semnificative clinic” în măsurarea TA mai mare de 10 mm Hg atunci când AAMI și-a stabilit standardele pentru prima dată. Acest lucru ar trebui probabil redus acum la o eroare tolerabilă de minim 5 mm Hg, pentru a minimiza probabilitatea ca dispozitivele automate să nu supraestimeze sau subestimeze TA cu mai mult de 5 mm Hg la majoritatea pacienților. Recomandările actuale atât de la AHA, cât și de la comitetele de experți europeni recomandă ca, atunci când se folosește un tensiometru care nu conține mercur, acesta să fie verificat în mod regulat cu o coloană standard de mercur pentru a asigura acuratețea. Chiar și calibratoarele electronice trebuie să fie calibrate în mod regulat față de mercur pentru a evalua și corecta deviația electronică în timp. În prezent, nu există un standard recomandat de utilizat în clinică pentru calibrarea unui manometru, altul decât un dispozitiv cu mercur.

CUM SE POATE ÎMBUNĂTĂȚĂ MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE ÎN PRACTICĂ CLINICĂ?

Cele mai recente orientări AHA includ aceste concluzii importante [6] :

Având în vedere consecințele măsurătorilor inexacte, inclusiv supratratamentul și subtratamentul,

este de părere a acestui comitet că agențiile de reglementare ar trebui să stabilească standarde pentru a asigura utilizarea dispozitivelor validate, calibrarea de rutină a echipamentelor și formarea și recalificarea observatorilor manuali. Deoarece utilizarea dispozitivelor automate nu elimină toate sursele majore de eroare umană, instruirea observatorilor ar trebui să fie necesară chiar și atunci când sunt utilizate dispozitive automate.

Deși măsurarea TA este predată în toate școlile pentru profesioniștii din domeniul sănătății, de la asistent de birou până la școala de medicină, tehnicile de măsurare corecte, conform Ghidurilor AHA, [6] nu sunt aproape niciodată predate și, prin urmare, niciodată practicate. Acest lucru poate fi rezultatul eșecului de a stăpâni inițial cunoștințele, abilitățile și tehnicile necesare pentru a obține o măsurare precisă a TA și lipsa de reinstruire periodică și reevaluare ulterioară, pe care AHA le recomandă semestrial. [6] Nici studenții începători la medicină care pretind că au învățat tehnica adecvată de măsurare a TA, [41] nici asistenții medicali practicanți în Australia [42] sau Taiwan, [43] nici medicii din India, [44] nici medicii generaliști din Newfoundland, [45] de ani nici asistente medicale de sănătate publică în Arkansas [20] avea cunoștințe suficiente pentru a trece un test standardizat privind tehnica corectă în măsurarea TA. Instrucțiunile privind măsurarea TA ar trebui furnizate într-un mod standardizat, în conformitate cu ghidurile actuale AHA.

Importanța reinstruirii și retestării a fost ilustrată în British Regional Heart Study, în care citirile simultane ale TA au fost luate de către asistente instruite și un stetoscop cu trei capete în timpul antrenamentului. [46] Imediat după antrenamentul inițial, variabilitatea interindividuală în domeniu (Fig. 9.2) a fost foarte mică, dar a crescut progresiv în următoarele 6 luni. După sesiunea de reinstruire preplanificată la 6 luni (vezi Fig. 9.2) , variabilitatea interindividuală a scăzut din nou, aproape la nivelurile inițiale. Totuși, pentru că asistentele au considerat pregătirea obositoare și inutilă, a doua ședință de recalificare , programată pentru 12 luni, nu a mai avut loc. La 14 luni de la începutul studiului, totuși, SBP-urile înregistrate de observatorul 1 și 2 au diferit cu o medie de 21 mm Hg. După recalificare la 18 luni, variabilitatea interindividuală a revenit la 0 mm Hg. Autorii au sugerat că recalificarea și retestarea ar trebui făcute la fiecare câteva luni pentru studiile de cercetare, dar acest lucru ar putea să nu fie fezabil în practica medicală de rutină. Nu suntem de acord pentru că datele lor au fost folosite doar pentru cercetări epidemiologice, în timp ce BP la birou și la domiciliu este folosită pentru a diagnostica și a ghida tratamentul în cea mai frecventă boală cronică la cabinet. Acest lucru a dus la dezvoltarea, testarea și publicarea unui program îndrumat video care învață liniile directoare AHA și testează stăpânirea cunoștințelor, abilităților și tehnicilor necesare pentru a obține citiri precise și fiabile ale TA. [17] Programul necesită 6 până la 8 ore de timp de contact, dar puține programe de învățământ în profesii medicale, de asistență medicală sau de asistent medical dedică suficient timp pentru a practica și apoi a testa stăpânirea unui student asupra acestei abilități critice. Odată instruite, puține sau chiar unele programe retestă această abilitate înainte de absolvire și puține sisteme de îngrijire a sănătății necesită retestare sau actualizare a cunoștințelor odată ce intră în sistemul de furnizare a asistenței medicale. Întreținerea periodică a echipamentelor și programele de asigurare a calității observatorilor ar trebui să facă parte din curriculum.

MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE: TEHNICĂ ADECVĂ PENTRU ASIGURAREA ȘI ÎMBUNĂTĂȚAREA CALITĂȚII

Această secțiune rezumă curriculum-ul nostru publicat, care revizuiește, întărește și testează cunoștințele, abilitățile și tehnica - necesare pentru a obține un BP precis. [17] Se bazează pe recomandările AHA pentru măsurarea TA și pe mulți ani de experiență în predarea acestor abilități și certificarea practicienilor din întreaga lume în practică sau pentru studii de cercetare finanțate de National Institutes of Health, industria farmaceutică și sistemele publice și private de asistență medicală.

Mulți presupun că utilizarea unui dispozitiv automat de măsurare a TA elimină eroarea umană. Cu toate acestea, cu excepția acelor principii și abilități necesare pentru a efectua măsurarea TA auscultatoare, toți pașii necesari pentru a obține o TA precisă prin auscultare trebuie să fie urmați și atunci când este utilizat un dispozitiv automat. Într-adevăr, dacă nu sunt respectate instrucțiunile, utilizarea unui dispozitiv automat va oferi și date nesigure.

ABILITĂȚI CRITICE PENTRU ORICE OBSERVATOR DE TENSIUNEA ARTERIALĂ

Orice persoană care măsoară TA sau interpretează citirile făcute de alții trebuie să posede abilitățile, cunoștințele și stăpânirea tehnicilor rezumate în Fig. 9.3 . Măsurarea corectă a TA implică coordonarea mâinilor, ochilor, urechilor și minții, iar deficiențele în oricare dintre aceste zone pot duce la măsurători imprecise și eronate. La testarea observatorilor „experimentați", au fost identificate unele persoane care nu auzeau suficient de bine pentru a recunoaște sunetele Korotkoff. Alte persoane nu-și puteau aminti SBP fără să-l noteze în timpul deflației manșetei . Personalul din fiecare cadru de antrenament poate fi verificat inițial

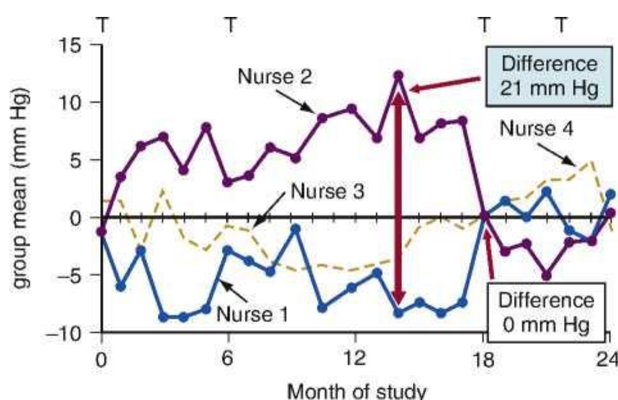


FIG. 9.2 Training decreases between-observer measurement differences in blood pressure. In this 24-month British Regional Heart Study, three nurses measured blood pressure during a population survey, and their interindividual variation is plotted on the y-axis over time. After training sessions (designated by "T" along the top), the interindividual variations decreased markedly. When the training session scheduled at 12 months was omitted, the variation hit a peak, but dropped back to very little after the next training session at 14 months. *(Modified from Bruce NG, Shaper AG, Walker M, Wannamethee G. Observer bias in blood pressure studies.* J Hypertens. *1988;6:375-380.)*

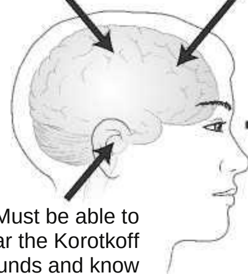
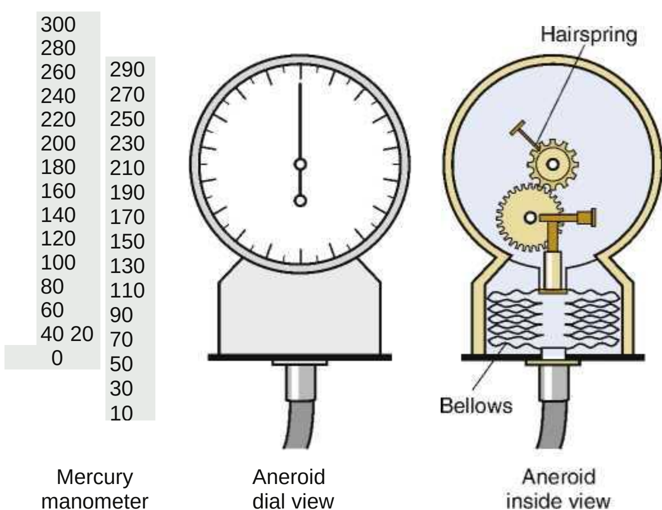


FIG. 9.3 The skills needed to obtain an accurate blood pressure. The observer must master a high-level integration of eye, hand, ear, and brain coordination.

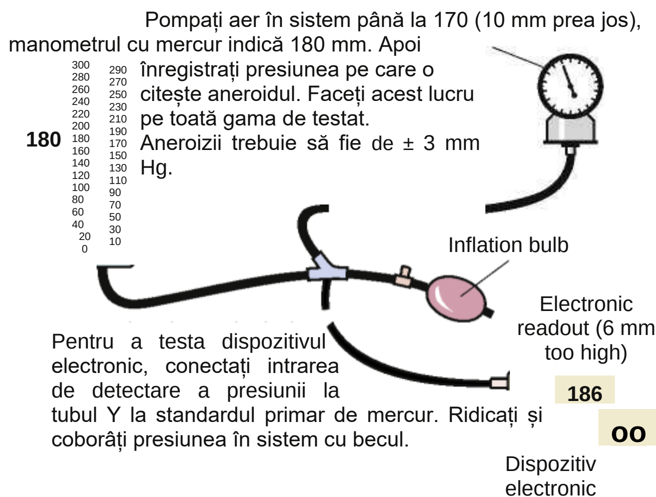
și anual pentru aceste probleme prin testarea cu casete video standard și măsurători ale TA cu stetoscop cu mai multe căști (descrise mai târziu) și observarea directă a tehnicii individului. Este disponibilă și o actualizare online. [20]

MANOMETRELE SI CALIBRAREA LOR

Un manometru cu mercur, două manometre aneroide (unul intact și unul cu fața îndepărtată) și un dispozitiv electronic de măsurare a TA sunt prezentate în Fig. 9.4 și 9.5 . Manometrul cu mercur este standardul principal (de referință) pentru toate măsurătorile de presiune din știință, industrie și medicină. Presiunea este citită în partea superioară a meniscului de mercur lichid la cel mai apropiat 2 mm Hg. Practicienii care măsoară BP cu dispozitive fără mercur ar trebui să aibă cel puțin un dispozitiv de referință pentru mercur disponibil pentru a verifica alte dispozitive în mod regulat sau să aibă un dispozitiv electronic de calibrare care poate fi urmărit direct la standardul de mercur. Tubul care conține mercur ar trebui să fie suficient de mare pentru a permite creșteri și scăderi rapide ale presiunii. Marcajele gradate de 2 mm ar trebui să fie pe tubul propriu-zis. Tubul de sticlă standard, care se poate sparge, trebuie înlocuit fie cu un tub de sticlă învelit în Mylar, fie cu un tub de plastic. Vederea interioară a aneroidului



SMOCHIN. 9.4 Trei manometre utilizate în mod obișnuit în măsurarea tensiunii arteriale. Coloana de mercur (din stânga) a fost standardul tradițional de aur pentru măsurarea presiunii în știință, industrie și medicină; sunt prezentate manometrul aneroid (cu cadran în centru) și cu cadran scos (în dreapta).



SMOCHIN. 9.5 Structura schematică pentru calibrarea manometrelor față de coloana de mercur . Tubul Y conectează dispozitivele care sunt calibrate cu manometrul de mercur de referință pentru comparații statice simultane ale citirilor de presiune din dispozitivele care sunt calibrate. Se recomandă ca acest lucru să se facă o dată la șase luni.

Dispozitivul (vezi Fig. 9.4) prezintă un sistem delicat de roți dințate și burduf care poate fi deteriorat cu ușurință prin manipulare brutală. Astfel de dispozitive dezvoltă, de asemenea, oboseala metalică în timp, ceea ce duce la inexactitate. Într-un sondaj recent în spitalele germane, 60% dintre dispozitivele aneroide nu erau calibrate, iar eroarea era aproape întotdeauna citită prea scăzută. [37] Pentru a detecta un dispozitiv aneroid inexact, inspectați fața pentru fisuri și asigurați-vă că acul este la zero. Dacă este crăpat sau nu arată zero, va fi aproape întotdeauna inexact și ar trebui recalibrat înainte de reutilizare. Odată ce un dispozitiv aneroid nu mai este calibrat, este dificil de detectat direcția variației fără a-l calibra față de un mercur sau alt standard de referință. Acest proces este neobișnuit atât în Statele Unite, cât și în Europa. S-a susținut că „medicii care folosesc echipamente care nu au fost întreținute și calibrate pot fi neglijenți din punct de vedere medical” [47]. dar acest lucru nu a fost testat legal.

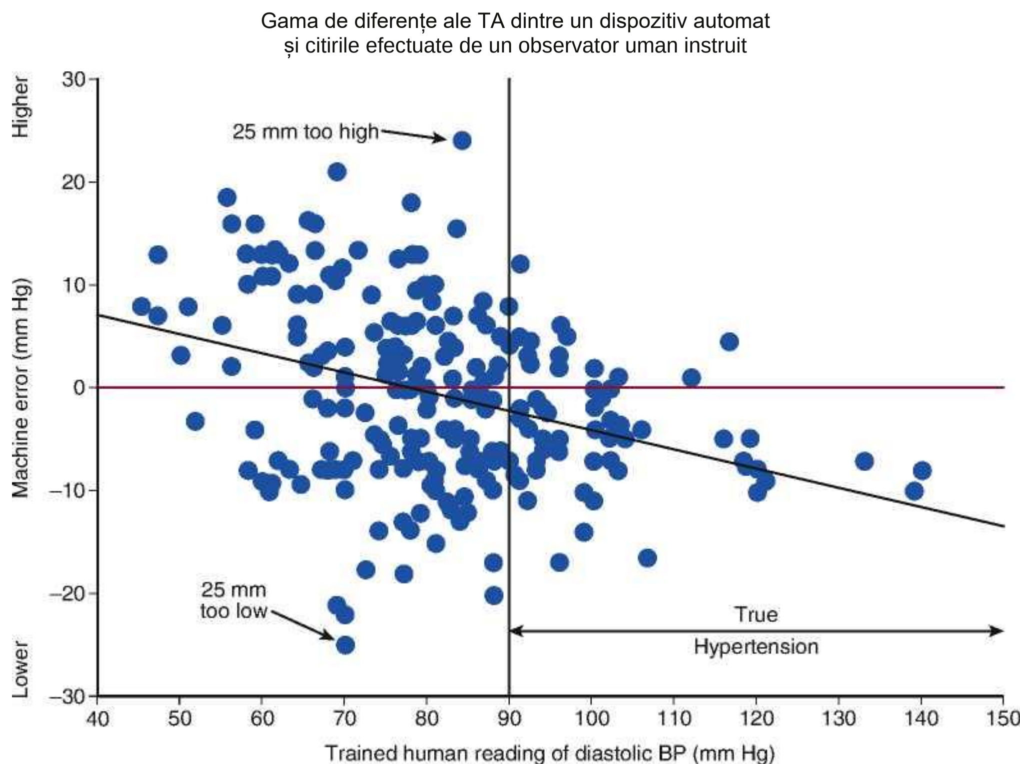
Calibrarea manometrului

Dacă un dispozitiv cu mercur este la zero și coloana este curată și se ridică și coboară rapid odată cu umflarea-dezumflare, manometrul este, prin definiție, precis. Alte manometre pentru calibrare trebuie conectate în paralel prin tuburi Y (de exemplu, vezi Fig. 9.5). Dispozitivele cu mercur sau aneroid trebuie verificate pentru scurgeri prin înfășurarea manșetei BP în jurul unui cilindru (de exemplu, o cutie de tablă) și umflarea manșetei la 200 mm Hg. Dacă presiunea după 1 minut este mai mică de 170 mm Hg, există o scurgere care trebuie găsită. Dacă ciupirea tubului chiar înainte ca becul de umflare să oprească scurgerea, scurgerea se află în supapă, care poate fi demontată și curățată sau înlocuită. Dacă scurgerea continuă când tubulatura este prinsă chiar înaintea manometrului, scurgerea se află în manometru . Dacă acesta este cazul: (1) notați dacă coloana de mercur se ridică și coboară lin; (2) localizați și corectați orice scurgeri prin înlocuirea piesei corespunzătoare (deși o scurgere de <2 mm/sec poate fi tolerată deoarece aceasta este rata corectă de deflație); și (3) datați dispozitivul pentru a indica când a fost inspectat/reparat ultima dată. Acum reumflați la 200 mm Hg. Dezumflați încet presiunea din sistem și verificați manometrul aneroid față de coloana de mercur la punctele critice de decizie pentru BP: 180, 160, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80 și 70 mm Hg. Standardul pentru citirea ambelor manometre cu mercur și aneroid este următorul: (1) dacă sunetul Korotkoff apare atunci când coloana de Hg sau vârful acului aneroid se află la sau peste mijlocul marcajului de 2 mm, trebuie să rotunjim citirea la 2 mm Hg; (2) dacă citirea este sub marcajul mijlociu de 2 mm, citirea este rotunjită în jos la cel mai apropiat 2 mm; (3) cu tubul Y care conectează manometrele aneroid și mercur, dacă media citirilor de la dispozitivul nonmercur diferă de cea a coloanei de mercur cu mai mult de 4 mm Hg, dispozitivul nonmercur trebuie recalibrat de către personal instruit sau aruncat.

Pentru a calibra un dispozitiv electronic, conectați instrumentul electronic și coloana de mercur folosind tubul Y. Dacă dispozitivul are o setare de calibrare, verificați presiunile înregistrate pe manometrul electronic, așa cum este descris mai devreme. Dacă nu există o setare de calibrare, trebuie activat mecanismul de umflare al dispozitivului electronic și presiunea de pe afișajul digital în comparație cu coloana de mercur. Deoarece multe dispozitive automate (în special cele folosite în casă) nu au o modalitate ușoară de a le calibra, este necesar să strângi ritmic manșeta rulată pentru a simula un braț pulsatoriu, pentru a evita un semnal de eroare și dezumflarea automată a monitorului electronic.

Pot fi recomandați trei pași pentru a valida orice dispozitiv automat pentru un pacient individual:

1. Testați sistemul de măsurare a presiunii în sine. Toate sistemele electronice de presiune au o derivă și oboseală inevitabile. Acesta este testat așa cum este descris mai devreme.
2. Testați precizia aproximativă a dispozitivului automat prin formarea unui SBP palpat pe măsură ce dispozitivul se umflă și se dezumflă



SMOCHIN. 9.6 Graficul Bland-Altman generat din testarea celor 85 de subiecți necesari pentru un protocol de validare a Avansării instrumentelor medicale. Tensiunea arterială a fost luată în secvență alternativă de către doi observatori folosind un stetoscop dublu (patru citiri) și dispozitivul (trei citiri). Axa x este presiunea diastolică luată prin auscultare, iar axa y este diferența dintre citirea dispozitivului și citirile auscultatorii umane. Este afișată linia orizontală a diferenței zero (pe axa y) între citirile umane și cele ale dispozitivului. Linia neagră verticală la tensiunea arterială diastolică de 90 mm Hg sau mai mare indică pragul care definește hipertensiunea arterială. Există mulți subiecți pentru care acest dispozitiv ar fi produs atât diagnostice fals pozitive, cât și fals negative de hipertensiune arterială.

pe bratul pacientului. Înregistrați PAS palpată; la majoritatea pacienților ar trebui să fie în 15 mm Hg față de TAS înregistrată de dispozitiv.

3. Dacă este posibil, testați acuratețea SBP și DBP înregistrate de aparat, făcând o PA auscultatoare în același timp în care dispozitivul preia TA, folosind afișajul de pe dispozitiv pentru a estima SBP și DBP. Acestea ar trebui să fie în limita a 5 mm Hg atât pentru TAS, cât și pentru DBP. Dispozitivele automate care se dezumflă mai repede de 3 mm Hg pe secundă sunt mai greu de validat prin metoda auscultatorii; poate fi necesar să fie trimise înapoi producătorului pentru calibrare.

Fig. 9.6 ilustrează erorile observate cu un dispozitiv care a trecut atât protocoalele de validare AAMI, cât și ESH. Axa orizontală arată citirea medie realizată de doi observatori cu un manometru cu mercuri. Axa verticală grafică eroarea mașinii pentru fiecare citire umană. Pe axa verticală linia de eroare zero este trasată spre stânga. O citire automată mai mare decât citirea umană va cădea deasupra acestei linii, iar o citire automată mai mică decât citirea umană va scădea sub linia de eroare „0”. Erorile aparatului au o împrăștiere largă între pacienți: la o persoană aparatul citește 25 mm Hg prea mare, iar la un alt subiect, citește 25 mm Hg prea scăzut. Protocolul AAMI face o medie a acestora, iar dispozitivul este evaluat ca având „zero eroare”. Linia verticală neagră la 90 mm Hg DBP (pe axa x) definește „hipertensiune arterială adevărată” (DBP ≥ 90 mm Hg prin măsurători umane antrenate). Acest dispozitiv ar produce un număr mare de diagnostice atât fals pozitive, cât și fals negative de hipertensiune arterială dacă este utilizat în practica clinică.

Este acest dispozitiv electronic precis atunci când este utilizat pentru un pacient individual?

Acum că manometrul electronic a fost calibrat corespunzător , se pune întrebarea dacă acest dispozitiv înregistrează o tensiune arterială precisă la un anumit pacient. Din păcate, nu există

metoda standard pentru aceasta. Prin urmare, cel mai bun ghid pare să fie să urmați noile linii directoare AAMI sau ESH utilizate în validarea dispozitivelor automate. [3,48] Următoarele sunt utile dacă dispozitivul se dezumflă cu o rată de 2 până la 3 mm Hg/secundă (presupunând că - dispozitivul de referință oferă citire digitală în timpul dezumflarii):

(1) Conectați manometrele electronice și de mercur în paralel cu un tub Y. (2) Acoperiți citirea digitală cu o bucată de hârtie (pentru a evita părtinirea). (3) Declanșați dispozitivul automat și măsurați BP în mod tradițional, urmărind manometrul cu mercur și detectând sunetele Korotkoff cu luneta stetoscopică (a se vedea mai târziu pentru mai multe detalii). (4) Notați imediat citirea TA, apoi descoperiți citirea digitală și înregistrați citirea dispozitivului electronic. Dacă un alt observator măsoară simultan TA, ambii observatori ar trebui să folosească un stetoscop cu două capete. (5) Faceți cel puțin trei citiri și comparați media observată cu cea a dispozitivului electronic (vezi Tabelul 9.2 pentru un exemplu). (6) Pentru a testa un dispozitiv utilizând protocolul AAMI, doi cititori umani validați care utilizează un stetoscop dublu sunt orbiți la citirile altora și trebuie testați 85 de subiecți. Sunt luate în total șapte citiri, alternând între citirea umană și cea a dispozitivului la fiecare subiect. Pentru a îndeplini criteriile actuale pentru monitoarele electronice din AAMI, diferența medie la 85 de subiecți cu câte trei citiri fiecare (255 de citiri) trebuie să fie mai mică de 5 mm Hg (atât SBP, cât și DBP), iar abaterea standard a diferenței dintre metode trebuie să fie de 8 mm Hg sau mai puțin. [3]

Este important să verificați dacă dispozitivul se umflă la o presiune inițială de 30 mm Hg sau mai mult peste SBP; aceasta se realizează prin constatarea faptului că presiunea inițială (de vârf) a dispozitivului este cu cel puțin 30 mm Hg peste cea care provoacă dispariția pulsului arterial palpat sau radial. Multe dispozitive au un comutator pe care pacienții îl folosesc pentru a limita disconfortul asociat presiunilor inițiale foarte mari; acest lucru duce la citiri inexacte dacă au adesea valori ridicate de SBP. Dacă dispozitivul nu are citire digitală, se dezumflă mai repede de 2 mm Hg pe secundă,

TABLE 9.2 Data From a Test of an Automatic Device in an Individual Patient

Reading	SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mm Hg) Human	Device	Error[a]	DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mm Hg) Human	Device	Error[a]
1	140	144	4	80	88	**8**
2	136	140	4	76	84	**8**
3	132	138	6	74	78	**4**
Average[b]	136.0	140.7	4.7	77	83	**6.7**
SD[c]	4.0	3.1	1.2	3.1	5.0	**2.3**
p for	t test[d]	0.02			0.04	

Enter systolic and diastolic by human and device.
[a]The error is calculated for both systolic and diastolic blood pressure (BP) by subtracting the human reading from the device reading.
[b]The average of each is calculated.
[c]These are typical spreadsheet functions.
[d]The two-tailed paired t-test is calculated.
SD, Standard deviation of each is calculated.
In this example the systolic and diastolic readings by the device are significantly higher for both systolic and diastolic readings. The physician must make a decision if this is a tolerable error for this patient. If the error is too large, another device should be recommended and tested in this patient.

TABLE 9.3 Recommended Cuff Sizes Based on Arm Circumference and Bladder Dimensions From American Heart Association Guidelines

Cuff Name	AC Range	MOST RECENT GUIDELINES[8] W	L	40% W	80% L	AC Range[a]	PREVIOUS GUIDELINES[7] W	L	40% W	80% L
Newborn	8-10	4	8	10	10	<6	3	6	7.5	7.5
Infant	12-15	6	12	15	15	6-15[b]	5	15	12.5	18.8
Older child	18-22.5	9	18	22.5	22.5	16-21[b]	8	21	20.0	26.3
Small adult	22-27.5	12	22	30	27.5	22-26	10	24	25.0	30.0
Adult	30-37.5	16	30	40	37.5	27-34	13	30	32.5	37.5
Large adult	38-47.5	16	38	40	47.5	35-44	16	38	40.0	47.5
Adult thigh	42-52.5	16	42	40	52.5	45-52	20	42	50.0	52.5

Adapted from each set of guidelines. All measurements are given in cm.
[a]There is some overlap of the recommended range for arm circumferences to limit the number of cuffs; it is recommended that the larger cuff be used when available. [b]To approximate the bladder width: arm circumference ratio of 0.40 more closely in infants and children, additional cuffs are available.
AC, Arm circumferences; *L,* length; *W,* width.

efectuează citiri în timpul umflarii sau măsoară TA la încheietura mâinii, trebuie efectuate citiri secvențiale alternative. Ghidurile AAMI recomandă șapte citiri (patru persoane alternând cu trei citiri ale dispozitivului). [3] O eroare mai mare de 5 mm Hg sau o abatere standard mai mare de 8 mm Hg este în general considerată inacceptabilă.

În 2002, un grup de experți de la ESH a propus un set mai simplu de criterii de validare care necesită doar patru citiri simultane și a recomandat utilizarea dispozitivului dacă ambele citiri SBP și DBP sunt în 5 mm Hg față de standard în cel puțin două dintre cele patru citiri. [49] Societatea Britanică de Hipertensiune recomandă numai dispozitivele enumerate pe site-ul lor web care au fost validate folosind protocolul de testare ESH. La fiecare 90 de zile, dabl Educational Trust (www.dableducati onal.com/) își actualizează site-ul web care listează mon itorii BP disponibili după tip și starea de validare. După cum s-a menționat mai sus, multe dintre dispozitivele de pe site-ul actual nu ar fi acceptabile conform recomandărilor recent actualizate. Dispozitivele comercializate în SUA ar fi trebuit să treacă, de asemenea, protocolul de validare AAMI.

STETOSCOAPE

Clopotul sau capul de joasă frecvență al stetoscopului este proiectat să transmită cu mai multă acuratețe sunete de joasă frecvență (de exemplu, Korotkoff sau K) și poate fi plasat mai precis peste pulsul arterei brahiale decât pe diafragmă. Originea sunetelor K a fost recent revizuită. [50] În general, stetoscoapele electronice nu sunt recomandate, deoarece este dificil să reglați amplificarea astfel încât persoana care o folosește

aude ce aude un observator standard cu soneria. Tubul care conectează clopoțelul de căști trebuie să fie gros și de 12 până la 15 inchi (30,5 până la 38,0 cm) în lungime. Pentru transmiterea sunetului , căștile trebuie purtate înclinate în direcția canalului urechii (adică, spre nas). Există o serie de tipuri de vârfuri pentru urechi disponibile și fiecare observator ar trebui să determine care tip funcționează cel mai bine pentru transmiterea sunetului în urechile acelei persoane. O modalitate de a determina acest lucru este „testul de atingere": atingeți ușor pielea pacientului lângă clopotul plasat peste artera brahială. Dacă nu se aude niciun sunet, asigurați-vă că capul stetoscopului este rotit pentru a selecta clopoțelul, asigurați-vă că există o etanșare etanșă de către clopot peste piele, căștile stetoscopului sunt orientate în față și, în final, că căștile se potrivesc bine în canalele urechii.

SELECTAREA SI APLICAREA MANCHETA CORRECTA DE TENSIUNE

Alegerea unei manșete de dimensiuni incorecte a fost cea mai comună eroare în măsurarea TA de mai bine de 30 de ani. [51] Într-un studiu din 1983 asupra hipertensivilor britanici, 83% dintre greșelile de acest tip au fost alegerea unei manșete prea mici pentru brațele mai mari. [52] Aceste probleme pot fi evitate dacă circumferința brațului pacientului la mijlocul bicepsului (măsurată la vizita inițială și apoi anual) poate fi potrivită cu manșeta de dimensiuni adecvate (Tabel 9.3) . Din păcate, nu există standarde pentru dimensiunile manșetelor BP, iar diferiți producători produc vezici de dimensiuni diferite, vândute cu același nume. În plus, intervalul de manșete marcat pe multe manșete nu este adesea de acord cu recomandările AHA bazate pe lungimea și lățimea vezicii urinare. Cel mai nou

Ghidurile AHA au schimbat radical recomandările privind mărimea manșetei [6] dar există inconsecvențe mari între producători în ceea ce privește dimensiunea vezicii urinare (care rareori corespunde exact fie noilor ghiduri, fie mai vechi, fie numelui manșetei.

Toate liniile directoare sunt de acord că lățimea vezicii manșete trebuie să fie de cel puțin 40% din circumferința brațului [53] iar lungimea vezicii urinare trebuie să înconjoare cel puțin 80% din braț. Din cauza obezității în creștere în populație, o manșetă cu o lățime care este de cel puțin 40% din circumferința brațului ar depăși distanța dintre axilă și fosa antecubitală la mulți oameni. [54] Unii producători oferă marcaje pe manșeta BP care indică cele mai mici și mai mari brațe pentru care manșeta are dimensiunea corespunzătoare; realizarea unor astfel de semne pe manșete poate fi utilă (Fig. 9.7). Există două dimensiuni ale vezicii urinare care necesită o plasare adecvată pentru a obține o citire precisă a TA. Centrul vezicii urinare LUNGIME trebuie să treacă peste artera brahială, de obicei chiar deasupra și medial de fosa antecubitală, chiar sub șanțul bicipital medial. Centrul Lățimii vezicii urinare ar trebui să fie la jumătatea lungimii brațului, iar acest centru al punctului de lățime a vezicii urinare trebuie să fie plasat la nivelul inimii (al patrulea spațiu intercostal). Vedea Fig. 9.8 .

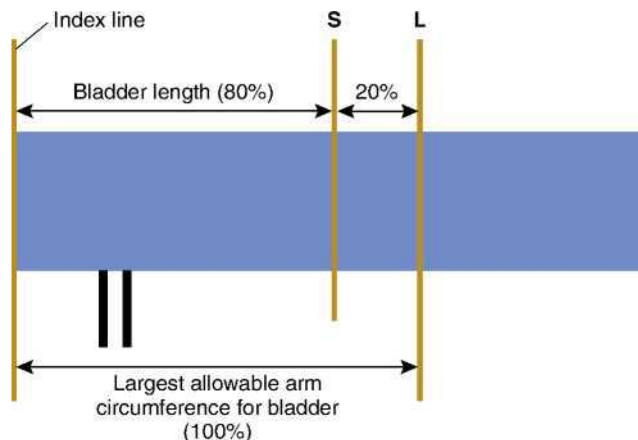


FIG. 9.7 Schematic diagram for marking the blood pressure cuff to designate the lower limit of arm circumference that should be used (same as the bladder length, marked “S”), and the upper limit of arm circumference that should be used (20% longer than the bladder length, marked “L”).

PREGĂTIREA PENTRU O LECTURĂ ACURTĂ

În Statele Unite, măsurătorile TA în scaun sunt tradiționale ; în cea mai mare parte a Europei, măsurătorile în decubit dorsal sunt de rutină. DBP este de obicei mai mare (cu aproximativ 5 mm Hg) atunci când este așezat decât în decubit dorsal, dar diferențele de TAS sunt mai mici. [55,56] Scopul pregătirii (Fig. 9.8) este de a investiga, de a nota și de a controla factorii care pot cauza variabilitatea TA, inclusiv durerea, consumul recent de tutun, intestinul sau vezica urinară dilatată, ingestia de alimente sau cofeină, medicamente fără prescripție medicală (inclusiv preparate pentru răceală și antiinflamatoare nesteroidiene) sau exerciții fizice intense în ultimele 30 de minute. Setarea ar trebui să fie liniștită și relaxată, deoarece vorbirea crește TAS cu aproximativ 10 mm Hg, iar ascultarea cam jumătate din atât. Picioarele trebuie să fie relaxate și plate pe podea (dacă sunt așezate), deoarece încrucișarea picioarelor crește PAS cu aproximativ 5 mm Hg. [57] Brațul care poartă manșeta BP trebuie susținut, de obicei la cot, de o cotieră sau de o masă din apropiere (dacă este așezat; vezi Fig. 9.8) , de o masă cu înălțime reglabilă sau de observator (dacă stă în picioare). Măsurarea TA cu pacientul așezat pe masa de examinare fără suport pentru spate crește PAS cu aproximativ 5 mm Hg. [58] Manometrul trebuie plasat astfel încât scala să fie vizibilă la nivelul ochilor observatorului. Observatorul este mai confortabil atunci când este așezat, susținând ambele brațe și concentrând eforturile pe mișcările fine ale degetelor, coordonând în același timp vederea, auzul și dezumflarea bulbului.

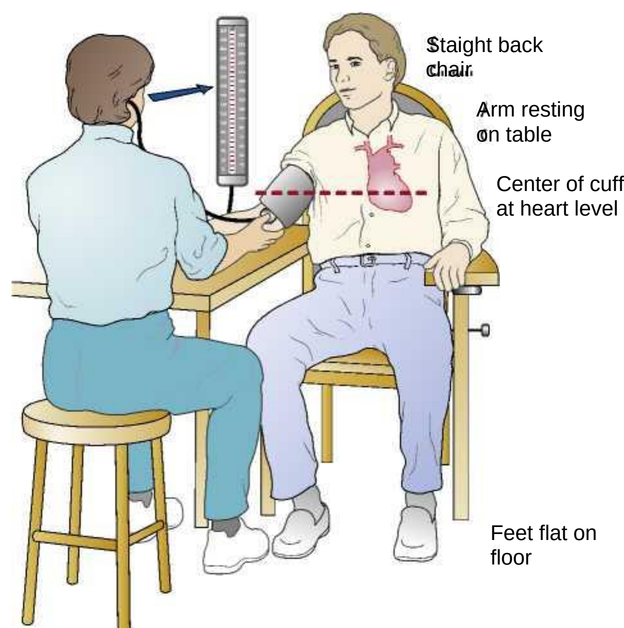


FIG. 9.8 Standardized positioning of the observer, the manometer, the cuff, and the patient for a seated blood pressure measurement. Important features of the positioning include the subject being comfortably seated with his back against the chair, feet flat on the floor, arm bent at the elbow, but supported by the table, with the cuff positioned at the level of the heart (fourth intercostal space) and centered at the midpoint of the humerus. The observer is comfortably seated, with the manometer at eye level, silent, and not touching the cuff with the bell of the stethoscope (the last detail is difficult to appreciate, given the resolution of this figure).

Unde ar trebui să fie poziționat centrul lățimii manșetei de pe braț pentru a obține cea mai precisă presiune?

Dacă pacientul poartă o îmbrăcăminte cu mânecă lungă sau strânsă în jurul brațului, oferiți o halată sau scoateți brațul de pe mânecă și sugerați purtarea unui top cu mânecă scurtă în viitor , deoarece halatul implică o muncă musculară a brațelor și crește TA. Centrul lățimii vezicii urinare pe brațul pacientului trebuie să fie la „nivelul inimii” (al patrulea spațiu intercostal). Fiecare centimetru deasupra acestui nivel scade TA cu 2 mm Hg sau mai mult, și invers [59,60] ; efectul este mai mare la hipertensivi (23/10 mm Hg, asezati) decat la normotensivi (8/7 mm Hg). Poziția brațului este deosebit de importantă atunci când stați în picioare, deoarece TA a crescut cu 13/8 mm Hg dacă brațul a fost lăsat să atârne lateral, mai degrabă decât să aibă centrul manșetei poziționat corect la nivelul inimii, prin plasarea antebrațului pe un suport Mayo reglabil.

Atunci când se măsoară TA în decubit dorsal, este adesea necesară o pernă mică pentru a susține cotul și partea superioară a brațului la pacienții cu piept butoi sau obezi. [61] Centrul manșetei de pe braț ar fi altfel la 5 până la 8 cm sub atriul drept, crescând în mod fals TA.

MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE

După o scurtă explicație a necesității de tăcere, aplicați manșeta BP de dimensiuni adecvate; ajustați postura, sprijinul pentru brațe și picioare; iar apoi lăsați pacientul în pace (și tăcut) timp de 5 minute. Apoi luați mai multe citiri (de obicei trei) în secvență scurtă, de obicei 60 de secunde între citiri. Dacă variația dintre cele trei citiri este mai mare de 12/8 mm Hg, secvența trebuie repetată.

Ce braț ar trebui folosit?

La prima vizită, TA trebuie înregistrată în ambele brațe. Acesta este singurul mod de a evita ratarea unei diferențe semnificative între cele două brațe (până la 100 mm Hg), care modifică diagnosticul diferențial. După prima vizită, brațul cu TA mai mare este

folosit în mod tradițional. Cea mai frecventă cauză a unei diferențe între brațe la persoanele în vârstă este o stenoză aterosclerotică semnificativă hemodinamic a arterei subclaviei stângi. O astfel de stenoză este de 10 ori mai probabilă pe partea stângă decât pe partea dreaptă. Deși majoritatea coarctațiilor aortei duc la TA inferioară la extremitățile inferioare, cele care duc la diferențe de TA între brațe duc și la TA inferioară la brațul stâng. În situația de screening în care TA urmează să fie măsurată într-un singur braț, cu excepția cazului în care subiectul știe că un braț este mai sus, brațul drept este ales în mod tradițional. Această recomandare a fost recent validată la 854 de subiecți normotensivi și 2395 de subiecți hipertensivi, deoarece TA brațului drept a fost semnificativ mai mare (cu 3/5 mm Hg) decât cea stângă în toate cele șase măsurători secvențiale ale TA. [62]

Cât de sus ar trebui să fie umflată manșeta pentru a evita pierderea unui spațiu auscultator?

Un decalaj auscultator este denumirea dată unei situații în care sunetele Korotkoff dispar temporar între fazele 1 și 4, pentru a reapărea la o TA mai mică. În funcție de locul în care cineva începe sau încetează să asculte în timpul acestui interval, poate provoca o supracitire a DBP sau o citire insuficientă a SBP. Este mai frecventă la persoanele în vârstă cu presiuni mari ale pulsului și afectarea organelor țintă. [63] Pentru a evita ratarea acestui decalaj, umflați manșeta BP la nivelul maxim de umflare (MIL; 30 mm Hg mai mare decât SBP palpată, determinată de obliterarea în timpul umflarii și apoi reapariția în timpul dezumflarii pulsului radial palpabil).

Unde ascult pentru a auzi cele mai bune sunete ale tensiunii arteriale?

Sunetele Korotkoff sunt mai puternice atunci când clopotul este plasat direct peste artera brahială, care poate fi palpată doar medial și de obicei sub tendonul bicepsului din fosa antecubitală. Extinderea antebrațului cu palma în sus va ușura detectarea sunetelor Korotkoff. Marginile clopotului trebuie să intre în contact cu pielea pentru a forma o etanșare sau se vor auzi zgomote exterioare din cameră, iar sunetele Korotkoff vor fi mai blânde, ducând la presiuni sistolice fals scăzute și presiuni diastolice ridicate. Folosirea unei presiuni prea mari asupra capului stetoscopului poate comprima artera de dedesubt și poate duce la sunete asemănătoare bătăilor chiar și atunci când nu există presiune în manșetă. Acest lucru va duce la valori fals scăzute ale diastolice. În situația rară în care niciun puls brahial nu este palpabil, manșeta poate fi plasată pe antebraț și artera radială auscultată la încheietura mâinii, deși acest lucru supraestimează PAS. [64]

Care sunt pașii pentru luarea și înregistrarea corectă a presiunii?

Pentru a efectua citirea, (1) umflați rapid manșeta la MIL; (2) începe imediat să se dezumfle la 2 mm Hg pe secundă; (3) determinați SBP în punctul în care se aude primul dintre cel puțin două sunete regulate sau repetitive ale fazei 1 Korotkoff; (4) repetați acest număr în tăcere la fiecare sunet auscultat până când Korotkoff faza 5 (adică ultimul sunet obișnuit) este detectat; acesta este DBP, așa că notează imediat lectura; (5) dacă sunetele Korotkoff sunt auzite până la zero, repetați lectura și notați faza 4 Korotkoff (la faza 4 sunetele de batere [Korotkoff] devin mai scăzute în înălțime și are loc înăbușirea; înăbușirea este punctul în care sunetele devin moale și suflante) și înregistrați toate cele trei sunete (de exemplu, 142/66/0 mm Hg); (6) înregistrați brațul, poziția, dimensiunea manșetei utilizate și SBP și DBP. Repetați procesul de încă două ori. Mulți experți recomandă eliminarea primei citiri și media ultimelor două, deoarece acesta a fost protocolul urmat pentru multe studii epidemiologice și de intervenție. Comitetul Național pentru Asigurarea Calității acceptă în prezent cea mai mică măsură SBP și DBP în orice poziție (și nu din aceeași lectură) ca

„BP pentru acea vizită”, motiv pentru care majoritatea organizațiilor de îngrijire gestionată necesită ca fiecare citire să fie înregistrată. [65]

Cum se pot face sunetele Korotkoff mai puternice?

Pot fi alese una sau ambele metode. Primul folosește exercițiul pentru a crește fluxul sanguin postischemic. Pentru a efectua această manevră, umflați manșeta până la MIL și cereți pacientului să deschidă și să închidă energic pumnul de 10 ori. Apoi mâna este relaxată și BP măsurată în mod standard. A doua tehnică drenează sângele venos din braț ținând brațul drept deasupra capului timp de 30 până la 60 de secunde, apoi manșeta este umflată la 30 mm Hg deasupra MIL, brațul este coborât jos și sunetele Korotkoff sunt înregistrate. Aritmiile fac măsurarea TA dificilă și mai puțin precisă, așa cum este recunoscut pe scară largă pentru multe dispozitive automate. Media mai multor valori ale TA obținute la o singură ședință este recomandată pentru îngrijirea clinică de rutină, din cauza variabilității bătăi la bătăi a debitului cardiac în fibrilația atrială și alte disritmii cardiace. În cazuri extreme, poate fi necesar să se efectueze o măsurare intraarterială a TA, în special dacă pacientul are o „manevră Osler” pozitivă.

MONITORIZAREA STANDARDIZATĂ PENTRU PRECIDEȚIE, REPRODUCTIBILITATE ȘI OBSERVATOR

Evaluarea acurateței observatorului în măsurarea TA se poate face cu un test video standardizat și/sau un lunetă stetoscopic cu două sau mai multe seturi de căști. Ambele metode pot fi recomandate, deoarece sunetele Korotkoff la oameni reali sunt adesea mai greu de interpretat decât sunetele înregistrate atent selectate. Fig. 9.9 prezintă formularul de testare utilizat pentru a evalua acuratețea observatorului în două circumstanțe. Într-una, observatorii înregistrează 12 BP, pe baza clipurilor video (o coloană de mercur în cădere, un manometru aneroid cu ac care cade sau Greenlight cu lumini care înlocuiesc acul) și o pistă audio cu sunete Korotkoff corespunzătoare. Apoi sunt oferite răspunsurile corecte și diferențele calculate . Aceeași formă poate fi folosită cu un stetoscop dublu, în care instructorul/supervizorul ascultă sunete live Korotkoff simultan cu observatorul care urmează să fie testat; rezultatele sunt notate în același mod. Formularul poate fi, de asemenea, utilizat pentru a evalua preferința cifrelor terminale peste 12 BP aleatorii luate de un observator la diferiți pacienți. În mod ideal, cifrele terminale (0, 2, 4, 6 sau 8) ar trebui să fie distribuite uniform între cele 24 de intrări (SBP/DBP).

Toți angajații care măsoară BP ar trebui, cel puțin o dată pe an, să fie (1) observați în timp ce iau BP așezat/în picioare și tehnica lor trebuie criticată și corectată, dacă este necesar; (2) testat cu un stetoscop dublu pentru capacitatea de a auzi, interpreta și înregistra BP cu acuratețe; și (3) evaluat cu un test video standardizat pentru acuratețe, fiabilitate, părtinire a cifrelor terminale și părtinire a direcției. Cei care fac aceste erori ar trebui să fie consiliați și retestați în fiecare lună până când nu există părtiniri. Persoanele care nu pot fi certificate ca fiind exacte și de încredere după mai multe sesiuni de antrenament ar trebui direcționate către alte sarcini și să nu li se permită să măsoare BP.

INSPECTAȚI ECHIPAMENTUL PENTRU ASIGURAREA CALITĂȚII

În fiecare cadru de îngrijire a sănătății, cel puțin un membru al personalului ar trebui să fie instruit și să își asume responsabilitatea pentru efectuarea regulată a calibrării și a controlului calității în ceea ce privește TA, astfel încât TA tuturor pacienților să fie măsurată cu acuratețe și fiabil. Acest proces presupune mai multe etape:

1. Testați manometrul cu mercur. Cel puțin o dată pe an, membrul personalului responsabil trebuie să inspecteze fiecare dispozitiv de măsurare a TA, să documenteze rezultatele și să inițieze întreținerea dacă este necesar.

BP Measurement

GRADING BP ACCURACY AND RELIABILITY
Name Date
View the videotape and record your answers in the spaces below.

Example number		Your answer		T	Correct answer	Difference (record sign [±] of diff.)
Example	Sys	1	2	8	126	+2
1	Dias		5	8	62	–4
Example	Sys	2	2	0	220	0
2	Dias	1	1	0	118	–8
Video	Sys					
1	Dias					
Video	Sys					
2	Dias					
Video	Sys					
3	Dias					
Video	Sys					
4	Dias					
Video	Sys					
5	Dias					
Video	Sys					
6	Dias					
Video	Sys					
7	Dias					
Video	Sys					
8	Dias					
Video	Sys					
9	Dias					
Video	Sys					
10	Dias					
Video	Sys					
11	Dias					
Video	Sys					
12	Dias					

BP Measurement — Quality Assessment

GRADING BP ACCURACY AND RELIABILITY ACCURACY:
Subtract the correct answer from your answer and place this difference (with sign) in the “Difference” column. Count and record the differences you have from the correct answers in the table below.

Accuracy table

Range	0	±2	±4	±6	≥±8
Count					

To be graded as accurate you should have at least 22 answers that are ±2 and only 2 can be ±4 mm Hg.

ARE YOU ACCURATE? YES NO
If you have answers that are ±8 or greater it is likely that you misread the manometer by about 10 mm Hg.

RELIABILITY:
Each of the examples you saw in the standardized video-test was repeated in the sequence. You should be ±2 mm Hg in all of the repeat pairs. Complete the table below to assess your reliability.

Pair	1 and 11	2 and 8	3 and 10	4 and 7	5 and 9	6 and 12
±2?						

ARE YOU RELIABLE? YES NO
If you are not reliable it is likely you need to read the manometer more carefully or you have a memory problem.

DIRECTION BIAS:
If you read above or below the correct answer, you have direction bias. Record the number of times your answers are above the correct answer (number of +’s) and the number of times you were below the correct answer (number of –’s) in the table below.

+’s		Least freq. sign	1	2	3	4	5	6	7
–’s		Sum of +’s, –’s	8–10	11–12	13–15	16–17	18–20	21–22	23–24

You should have about 50% +’s and –’s. Enter the sum of +’s and –’s here = . If this is ≤7, you do not have direction bias. If ≥8, match your sum of +’s and –’s with the cell in the bottom row of the table above. If your least frequent sign is ≤ the value of the cell above it (in the top row) you have direction bias ($P < 0.05$). If you tend to read the systolic too low and the diastolic too high you may have a hearing problem.

TERMINAL DIGIT BIAS:
The last digit of a BP reading should end in an even number if you follow AHA guidelines. Count the number of times your answers ended in 0 and enter it into the “n” row in the table below under the 0’s column. Repeat for 2’s, 4’s, 6’s, and 8’s. Any answer ending in an odd number is wrong.

End digit =	0’s	2’s	4’s	6’s	8’s	odd#?
n =						
n =						

Now square each “n” and enter it in the n^2 = row. Now add the n^2 in this row and enter here Σn^2 = . If $\Sigma n^2 \geq 161$ you have terminal digit bias ($P<0.05$). You need to be more careful.

DO YOU HAVE TERMINAL DIGIT BIAS? YES NO

BETWEEN OBSERVER BIAS can be assessed by comparing your answers with others who watched the same video.

FIG. 9.9 Form for testing accuracy, reproducibility, direction bias, and terminal digit bias of 12 blood pressure measurements shown on the authors’ standardized videos. *(From Grim CM, Grim CE. A curriculum for the training and certification of blood pressure measurement for health care providers.* Can J Cardiol. *1995,11 [Suppl. H]:38H-42H.)*

EVALUAȚI CUNOȘTINȚELE DESPRE MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE

Tot personalul implicat în măsurarea TA ar trebui să fie recalificat și retestat la angajare și, ulterior, la fiecare 6 luni, astfel încât măsurarea TA să poată fi standardizată. O serie de întrebări este adesea utilă pentru a determina rapid ce membri ai personalului ar trebui să fie supuși unei reinstruiri mai frecvente despre BP.

măsurare. Fiecare întrebare este urmată de răspunsul indicat.

1. Care parte a stetoscopului este mai bună pentru a auzi sunetele Korotkoff joase? Clopotul.
2. Cum se demonstrează că auzul unei persoane este suficient de bun pentru a identifica cu precizie sunetele Korotkoff? Stetoscop dublu și testare video a TA.
3. Cum poate fi demonstrată acuratețea unui dispozitiv de măsurare a TA în uz zilnic? Calibrați-l față de o coloană de mercur.
4. Care este efectul ca pacienții să stea pe masa de examinare atunci când le este măsurată TA? Crește atât SBP, cât și DBP.
5. Unii pacienți pot avea o diferență de braț în TA de 20 mm Hg. Ce braț ar trebui folosit pentru măsurătorile TA? Cel cu citirea mai mare.
6. Cum este selectată dimensiunea corectă a manșetei BP pentru pacienți? Măsurați circumferința mijlocului brațului și potriviți-o cu manșeta de dimensiunea adecvată pentru acel pacient la acea vizită.
7. Când plasați manșeta BP pe un braț, unde se plasează centrul lungimii vezicii urinare? Pe aspectul medial al brațului, centrat peste artera brahială palpată.
8. Când pacientul este așezat pe un scaun cu spătar drept sau stă în picioare pentru o măsurare a TA, cum ar trebui să fie plasat brațul, pentru a evita măsurătorile eronate rezultate din presiunea hidrostatică? Centrul manșetei trebuie să fie la nivelul inimii (al patrulea spațiu intercostal) și brațul din față flectat sprijinit cu palma în sus.
9. Unde ar trebui plasat clopoțelul stetoscopului pentru a obține cele mai bune sunete Korotkoff? Peste artera brahială palpată, de obicei peste aspectul medial al fosei antecubitale.
10. Cât de mare ar trebui să fie umflată presiunea, înainte de a începe să ascultați sunetele Korotkoff? 30 mm Hg deasupra TAS palpată.
11. Cât de repede (în mm Hg pe secundă) trebuie dezumflat manometrul? 2 până la 3 mm Hg pe secundă.
12. Ce sunet Korotkoff definește citirea SBP? Faza 1 sau K1
13. Ce sunet Korotkoff definește citirea DBP? Faza 5 sau K5
14. Un pacient de 75 de ani cu boală cronică de rinichi are hipertrofie ventriculară stângă (LVH) prin electrocardiogramă (ECG), radiografie toracică și ecocardiogramă. Se poate palpa un puls radial și brahial și nu se aude nici un sunet de Korotkoff. Umflarea manșetei BP la 300 mm Hg reduce pulsația la încheietura mâinii, dar artera radială poate fi încă palpată. Care este problema? Artera chială a sutienului calcificată (scleroza Mönckeburg).
15. Un bărbat de 84 de ani cu angină și claudicație are o tensiune arterială de 122/74 mm Hg în brațul drept și 86/50 mm Hg în stânga, dar are HVS izbitoare la ECG și ecocardiogramă și retinopatie hipertensivă de gradul II. La cateterismul cardiac, TA aortică este de 240/140 mm Hg. Care este diagnosticul cel mai probabil? Stenoză bilaterală între aortă și arterele brahiale.
16. Care sunt problemele probabile cu fiecare dintre citirile TA înregistrate în Tabelul 9.4 ? Răspunsurile sunt furnizate în coloana din dreapta a Tabelului 9.4 .
17. Care este frecvența recomandată pentru demonstrarea cunoștințelor, abilităților și tehnicii pentru îmbunătățirea calității preciziei TA? AHA recomandă la fiecare 6 luni.

EVALUAȚI PERFORMANȚA PRIVIND MĂSURĂTORILE TENSIUNII ARTERIALE

Fișele medicale electronice oferă date pentru analiză pentru a evalua și îmbunătăți calitatea. Cel mai simplu indiciu este „preferința cifrelor terminale ". Un simplu test chi-pătrat poate evalua dacă unul

cifra terminalului (de obicei „0" sau „8") este înregistrată mult mai frecvent decât cele 20% așteptate din întâmplare. Dacă citirile în serie sunt efectuate la aceeași vizită de către diferiți membri ai personalului , variația între observatori poate fi evaluată (ca în British Regional Heart Study) [47] iar persoana care ar trebui să beneficieze de recalificare poate fi identificată.

Răspunsurile incorecte sau incerte la oricare dintre întrebările bazate pe criterii de mai sus sau măsurile de performanță supărătoare ar trebui

TABLE 9.4 Diagnosing Blood Pressure Measurement Errors: What Is the Problem With These Readings Taken by Auscultation?

READING(S) RECORDED (mm Hg)	PROBLEMS WITH THIS READING
122/74	Only one reading. AHA, JNC 7, and NCQA guidelines recommend recording 2-3 individual BP readings at each visit.
170/75, 165/75, 160/65	These BP readings end in an odd number (5). AHA guidelines recommend that BP should be rounded to the nearest 2 mm Hg.
140/80, 150/90, 140/80	Terminal digit bias for 0. Likely deflating too fast, or rounding to the nearest 10 mm Hg instead of the nearest 2 mm Hg.
146/84, 146/84, 146/84	Failure to take a second and third BP, and instead just rerecording the first reading for the last two.
188/166, 180/164, 182/162	Failure to recognize an auscultatory gap, leading to a falsely high diastolic pressure.

AHA, American Heart Association; *BP,* blood pressure; *JNC 7,* Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; *NCQA,* National Committee for Quality Assurance.

să motiveze profesioniștii din domeniul sănătății să actualizeze argumentele și tehnicile necesare pentru a obține o măsurare precisă a TA.

REZUMAT

Cu controlul continuu al calității măsurătorilor, pacienții dumneavoastră vor continua să beneficieze de una dintre cele mai importante abilități de cardiologie: utilizarea stetoscopului pentru a detecta sunetele Korotkoff pentru a măsura TA.

Referințe

1. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman D, et al. Screening pentru hipertensiune arterială la adulți: declarația de recomandare a grupului de lucru al serviciilor preventive din SUA. *Ann Intern Med.* 2015;163(10):778-786.
2. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-2116.
3. Asociația pentru Avansarea Instrumentației Medicale. Manometre sfigmo non-invazive . Partea 2. Validarea clinică a măsurătorilor automate. *ANSI/AAMI/ISO.* 2009:81060-81062.
4. Studii prospective colaborative. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite pentru - mortalitatea vasculară. O meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.
5. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, et al. Tensiunea arterială la vârsta adultă și speranța de viață cu boli cardiovasculare la bărbați și femei: analiza cursului vieții. *Hipertensiune arterială.* 2005;46:280-286.
6. Pickering TG, John E, Hall JE, et al. Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale de experiment. Partea 1. Măsurarea tensiunii arteriale la oameni: o declarație pentru profesioniști de la Subcomitetul de educație profesională și publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale. *Hipertensiune arterială.* 2005;45:142-161.
7. Campbell NR, Berbari AE, Cloutier L, et al. Declarația de politică a ligii mondiale a hipertensiunii arteriale privind dispozitivele neinvazive de măsurare a tensiunii arteriale și măsurarea tensiunii arteriale în mediul clinic sau comunitar. *J Clin Hypertens.* 2014;16:320-322.
8. Janeway TC. *Studiul clinic al tensiunii arteriale un ghid pentru utilizarea sfigmomanometrului în practica medicală, chirurgicală și obstetricală, cu un rezumat al faptelor experimentale și clinice referitoare la tensiunea arterială în sănătate și în boală* . New York și Londra D; Appleton and Company: 1904.
9. Janeway TC. Un studiu clinic al bolilor cardiovasculare hipertensive. *Arch Intern Med.* 1913;12:752-786.
10. Fisher JW. Valoarea diagnostică a tensiometrului în examinările pentru asigurări de viață . *JAMA.* 1914;63:1752-1754.
11. Comunicare personală din partea companiei WA Baum.
12. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. *JAMA.* 1996;275:1557-1562.
13. Tielemans SMAJ, Geleijnse JM, Menotti A. Traiectoriile tensiunii arteriale de zece ani, mortalitatea cardiovasculară și ani de viață pierduți în 2 cohorte de extincție: Studiul pentru bărbați de afaceri și profesioniști din Minnesota și Studiul Zutphen. *J Am Heart Asoc.* 2015;4:e001378.

14. Deubner DC, Tyroler HA, Cassel JC, et al. Riscul atribuibil, riscul populației și fracția de risc atribuită populației de deces asociată cu hipertensiune arterială într-o comunitate biracială. *Circulație.* 1975;52:901-908.
15. Kempner W. Unele efecte ale tratamentului dietei cu orez al bolilor de rinichi și hipertensiunii arteriale. *Bull NY Acad Med.* 1946;22:358-370.
16. Curb JD, Labarthe DR, Cooper SP și colab. Instruirea și certificarea observatorilor de tensiune arterială. *Hipertensiune arterială.* 1983;5:610-614.
17. Grim CM, Grim CE. Un curriculum pentru formarea și certificarea de măsurare a tensiunii arteriale pentru furnizorii de servicii medicale. *Can J Cardiol.* 1995; 11 (H Suppl.): 38H-42H.
18. Ostchega Y, Prineas RJ, Paulose-Ram R, et al. Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției 1999-2000: efectul pregătirii observatorilor și al standardizării protocolului asupra reducerii erorii de măsurare a tensiunii arteriale. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:768-774.
19. www.michigan.gov/hbpu . Pentru mai multe detalii; programul în sine este disponibil online la http://sharedcare.trainingcampus.net .
20. Grim CE, Grim CM, Zahoori N, Faulkner L. O actualizare online a cunoștințelor și abilităților necesare pentru a obține o tensiune arterială precisă pentru personalul de sănătate publică care măsoară tensiunea arterială. *Rezumate. J Am Soc Hypertens* . 2014;8(4S):e46. Curs disponibil la http://sharedcare.trainingcampus.net .
21. Ramsey M III. Determinarea automată neinvazivă a presiunii arteriale medii. *Med Biol Eng Comput.* 1979;17:11-18.
22. Grim CE. Unele dispozitive de tensiune arterială de acasă au tensiuni arteriale remarcabil diferite la aceeași persoană [rezumat]. *J Clinical Hypertens (Greenwich)* . 2008;10(Suppl):A70-A71.
23. Akpolat T1, Aydogdu T, Erdem E, Karatas A. Inexactness of home sphygmomanometers: a perspective from clinical practice. *Monitorizare presă de sânge.* 2011;16:168-171.
24. Daugherty SA. Program de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. Descrierea populației enumerate și verificate. *Hipertensiune arterială.* 1983;5(6 Pt 2):IV1-43.
25. O'Brien E. Sfigmomanometria convențională sa încheiat cu interzicerea mercurului? *Monitorizare presă de sânge.* 2002;7:37-40.
26. Aylett M. Presiunea pentru schimbare: probleme nerezolvate în măsurarea tensiunii arteriale. *Br J Gen Pract.* 1999;49:136-139.
27. O'Brien E. Înlocuirea tensiometrului cu mercur necesită ca medicii să solicite dispozitive automate mai bune. *BMJ.* 2000;320:815-816.
28. Padfield PL. Dispariția tensiometrului cu mercur. *Scot Med J.* 1998;43:87-88.
29. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. Toxicologia mercurului: expuneri curente și manifestări clinice. *N Engl J Med.* 2003;349:1731-1737.
30. Jones DW, Frohlich ED, Grim CM, et al. Tensiometrele cu mercur nu trebuie abandonate: o declarație consultativă a Consiliului pentru Cercetarea presiunii arteriale, Asociația Americană a Inimii. Comitetul de educație profesională, Consiliul pentru cercetarea hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială.* 2001;37:185-186.
31. Mion D, Pierin AM. Cât de precise sunt tensiometrele? *J Hum Hipertens.* 1998;12: 245-248.
32. Markandu ND, Whitcher F, Arnold A, Carney C. Tensiometrul cu mercur ar trebui abandonat înainte de a fi interzis. *J Hum Hipertens.* 2000;14:31-36.
33. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. Orientări de practică ale Societății Europene de Hipertensiune pentru măsurarea clinică, ambulatorie și auto-tensiunii arteriale. *J Hipertens.* 2005;23:697-701.
34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Comitetul național de coordonare a programului de educație pentru hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială.* 2003;42:1206-1252.
35. White WB, Anwar YA. Evaluarea eficacității generale a monitorului digital de tensiune arterială de birou Omron HEM-907 la adulți. *Monitorizare presă de sânge.* 2001;6:107-110.
36. Graves JW, Tibor M, Murtagh B, et al. Accuson Greenlight 300, primul dispozitiv de măsurare a tensiunii arteriale neautomat, fără mercur, care a adoptat Protocolul internațional pentru dispozitivele de măsurare a tensiunii arteriale la adulți. *Monitorizare presă de sânge.* 2004;9:13-17.
37. Cozanitis DA, Jones CJ. Amploarea tensiometrelor aneroide inexacte într-un cadru spitalicesc. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160:356-361.
38. Stergiou GS, Lourida P, Tzamouranis D, Baibas NM. Măsurare oscilometrică nesigură a tensiunii arteriale : prevalență, repetabilitate și caracteristici ale fenomenului. *J Hum Hipertens.* 2009;23:794-800.
39. Gerin W, Schwartz AR, Schwartz JE, et al. Limitările protocoalelor actuale de validare pentru monitoarele de tensiune arterială la domiciliu pentru pacienți individuali. *Monitorizare presă de sânge.* 2002;7:313-318.
40. Stergiou GS, Karpettas N, Atkins N, O'Brien E. Impactul aplicării criteriilor de validare mai stricte ale Protocolului internațional revizuit al Societății Europene de Hipertensiune 2010 asupra studiilor de validare anterioare. *Monitorizare presă de sânge.* 2011;16:67-73.
41. Grim CE, Grim CM, Li J. Intrarea studenților la medicină care spun că au fost instruiți să ia tensiunea arterială nu urmează liniile directoare ale Asociației Americane de Inimă [rezumat]. *Sunt J hipertens.* 1999;12:122A.
42. Armstrong RS. Cunoștințele asistentelor privind eroarea în tehnica de măsurare a tensiunii arteriale. *Internat J Nursing Pract.* 2003;8:118-126.
43. Chen HL, Liu PF, Liu PW, Tsai PS. Conștientizarea recomandărilor privind hipertensiunea la asistentele din Taiwan: un sondaj cu chestionar. *J Cardiovasc Nurs.* 2011;26:129-136.
44. Mohan B, Aslam N,Ralhan U, et al. Practici de măsurare a tensiunii arteriale la birou în rândul furnizorilor comunitari de sănătate (medicale și paramedicale) din districtul de nord al Indiei. *Indian Heart J.* 2014;66:401-407.
45. McKay DW, Campbell NR, Parab A, et al. Evaluarea clinică a tensiunii arteriale. *J Hum Hipertens.* 1990;4:639-645.
46. Bruce NG, Shaper AG, Walker M, Wannamethee G. Observer bias in blood pressure studies. *J Hipertens.* 1988;6:375-380.
47. Rouse A, Marshall T. Amploarea și implicațiile erorii de calibrare a sfigmomanometrului în asistența primară. *J Hum Hipertens.* 2001;15:587-591.
48. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, et al. Protocolul Internațional al Societății Europene de Hipertensiune: revizuire 2010 pentru validarea dispozitivelor de măsurare a tensiunii arteriale la adulți. Grupul de lucru pentru monitorizarea tensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune. *Monitorizare presă de sânge.* 2010;15:23-38.
49. O'Brien E, Pickering T, Asmar R pentru Grupul de lucru pentru monitorizarea tensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune și colab. Protocol internațional pentru validarea dispozitivelor de măsurare a tensiunii arteriale la adulți. *Monitorizare presă de sânge.* 2002;7:3-17.
50. Babbs CF. Originea sunetelor Korotkoff și acuratețea măsurătorilor auscultatorii ale tensiunii arteriale. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9:935-950.
51. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC și colab. Eroare în măsurarea tensiunii arteriale din cauza dimensiunii incorecte a manșetei la pacienții obezi. *Lancet.* 1982;ii:33-36.
52. Manning DM, Kuchirka C, Kaminski J. Miscuffing: inappropriate blood pressure cuff appli cation. *Circulație.* 1983;68:763-766.
53. Marks LA, Groch A. Optimizarea lățimii manșetei pentru măsurarea neinvazivă a tensiunii arteriale . *Monitorizare presă de sânge.* 2005;5:153-158.
54. Graves JW, Darby CH, Bailey K, Sheps SG. Prevalența în schimbare a circumferinței brațului în NHANES III și NHANES 2000 și impactul acesteia asupra utilității manșetei de tensiune arterială „standard pentru adulți". *Monitorizare presă de sânge.* 2003;8:223-227.
55. Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Influența poziției corpului și a brațului asupra citirilor tensiunii arteriale: o privire de ansamblu. *J Hipertens.* 2003;21:237-241.
56. Minor DS, Butler KR Jr, Artman KL și colab. Evaluarea măsurării tensiunii arteriale și acordul într-un centru academic de științe ale sănătății. *J Clin Hypertens.* 2012;14:222-227.
57. Peters GL, Binder SK, Campbell NR. Efectul încrucișării picioarelor asupra tensiunii arteriale: un -studiu randomizat single-orb încrucișat. *Monitorizare presă de sânge.* 1999;4:97-101.
58. Cushman WC, Cooper KM, Horne RA, Meydrech EF. Efectul suportului pentru spate și al capului lunetei stetoscopice asupra tensiunii arteriale așezate. *Sunt J hipertens.* 1990;3:240-241.
59. Mitchell PL, Parlin RW, Blackburn H. Efectul deplasării verticale a brațului asupra măsurării indirecte a tensiunii arteriale. *N Engl J Med.* 1964;271:72-74.
60. Mourad A, Carney S, Gillies A, et al. Poziția brațului și tensiunea arterială: un factor de risc pentru hipertensiune arterială? *J Hum Hipertens.* 2003;17:389-395.
61. Ljungvall P, Thorvinger B, Thulin T. Influența unei perne la nivelul inimii asupra rezultatului măsurării tensiunii arteriale *J Hum Hypertens.* 1989;6:471-474.
62. Arnett DK, Tang W, Province MA, et al. Diferențele între brațe ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice așezate: studiul Hypertension Genetic Epidemiology Network. *J Hipertens.* 2005;23:1141-1147.
63. Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, et al. Asocierea decalajului auscultator cu boala vasculară la pacienții hipertensivi. *Ann Intern Med.* 1996;124:877-883.
64. Leblanc MÈ, Croteau S, Ferland A, et al. Evaluarea tensiunii arteriale în obezitatea severă: validarea abordării antebrațului. *Obezitatea.* 2013;12:E533-41.
65. Comitetul Național pentru Asigurarea Calității (NCQA). Healthplan Employee Data Information Set (HEDIS®) 2007. Washington, DC: NCQA; 2007, www.ncqa.org . Accesat 19 iulie 2011.

10 Monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale



George S. Stergiou și Anastasios Kollias

În ciuda faptului că măsurarea convențională a tensiunii arteriale (TA) în cabinet (OBP) a fost piatra de temelie pentru diagnosticul și gestionarea hipertensiunii arteriale timp de decenii, se recunoaște că această metodă poate fi adesea înșelătoare , în principal din cauza fenomenelor de hipertensiune cu haină albă și mascate , care sunt comune atât la subiecții netratați, cât și la cei tratați. [1-5] În plus, numărul mic de citiri ale TA, setarea și condițiile de obicei nestandardizate , precum și eroarea și eroarea observatorului, slăbesc și mai mult fiabilitatea OBP în diagnosticul și gestionarea hipertensiunii. [1-5]

În ultimele decenii, automonitorizarea TA de către pacienți la domiciliu (HBPM) și monitorizarea ambulatorie a TA 24 de ore (ABPM) au câștigat ambele teren în comparație cu OBP pentru - managementul hipertensiunii, urmărind să depășească dezavantajele menționate mai sus. Aceste metode au asemănări majore, deoarece ambele oferă măsurători multiple efectuate în mediul obișnuit al individului. Cu toate acestea, ele au și diferențe importante, deoarece HBPM se efectuează doar acasă și în poziția șezut, în timp ce ABPM se efectuează în condiții ambulatorie, la locul de muncă, acasă și în timpul somnului. [1-6] Prin urmare, încă se dezbate dacă rolul lor în managementul clinic al hipertensiunii arteriale este interschimbabil sau complementar.

Valoarea clinică a ABPM este puternic susținută de dovezile din studiile pe termen scurt și longitudinale, în timp ce HBPM a fost mai puțin bine investigată. Cu toate acestea, recent s-au acumulat dovezi din studiile care investighează valoarea diagnostică a HBPM și asocierea acesteia cu afectarea organelor țintă și riscul cardiovascular, urmărind să susțină utilitatea acestei metode ca instrument indispensabil pentru evaluarea inițială a TA crescută, pentru inițierea și ajustarea tratamentului, precum și pentru urmărirea pe termen lung a hipertensiunii tratate. [1-5]

AVANTAJE ȘI LIMITAȚII
INDICAȚII CLINICE

Principalele indicații clinice pentru HBPM includ detectarea - hipertensiunii cu haină albă și mascata, identificarea reacției de blană albă și a efectului hipertensiunii mascate la hipertensivii tratați, depășirea variabilității considerabile a OBP la aceeași vizită sau la diferite vizite, identificarea hipertensiunii rezistente adevărate și false. [2,3]

Mai multe studii transversale anterioare au investigat performanța diagnostică a HBPM luând ABPM ca referință . Cele mai multe dintre aceste studii au analizat fenotipuri diagnostice selectate ale hipertensiunii arteriale (susținută, cu blană albă, mascate sau rezistente) și au inclus populații cu caracteristici diferite (subiecți netratați, hipertensivi tratați, pacienți cu diabet zaharat de tip 2, boală cronică de rinichi). În general, aceste date sugerează un acord de diagnostic considerabil între cele două metode variind de la aproximativ 70% până la 90%, cu specificitate constant ridicată și valoare predictivă negativă (>80%) și sensibilitate mai mică și valoare predictivă pozitivă (60% până la 70%).[9] Unul dintre aceste studii a examinat acuratețea diagnosticului HBPM separat la 613 subiecți netratați și tratați și a raportat că sensibilitatea pentru diagnosticul de hipertensiune arterială a variat între 48% și 100% la subiecții netratați și 52% și 97% la subiecții tratați și specificitatea între 44% și 93% și respectiv 63% și 84%.[10] Un alt studiu asupra hipertensiunii arteriale rezistente a arătat, de asemenea, că HBPM a fost o metodă alternativă de diagnosticare fiabilă la ABPM.[11] Aceste constatări trebuie interpretate cu prudență, deoarece se bazează pe presupunerea că ABPM, care a fost folosită ca metodă de referință, este perfect reproductibilă și fiabilă, ceea ce cu siguranță nu este cazul. Mai mult, dezacordul diagnostic între cele două metode este prezent în mare parte la subiecții ale căror niveluri de TA sunt foarte apropiate de pragurile diagnostice și este probabil atribuită, în mare măsură, reproductibilității imperfecte a tuturor metodelor de măsurare a TA.

După cum sa menționat anterior, utilitatea HBPM se manifestă prin identificarea fenomenelor de hipertensiune cu haină albă și mascate, care rămân nediagnosticate și tratate inadecvat atunci când se iau în considerare exclusiv măsurătorile OBP. [2,3] Hipertensiunea cu haină albă este definită de HBPM normal (<135/85 mm Hg), dar valorile OBP crescute (≥ 140/90 mm Hg), astfel nereflând cu adevărat TA „adevărată" a unui individ. Acești indivizi nu ar trebui considerați ca fiind normotensivi deoarece prezintă un risc cardiovascular intermediar între normotensivi și hipertensivi și sunt mai susceptibili de a dezvolta hipertensiune susținută în următorii ani. [13-15] Pe de altă parte, hipertensivii mascați au HBPM crescut (≥135/85 mm Hg), dar niveluri normale de OBP (<140/90 mm Hg) și prezintă o prevalență mai mare a leziunilor preclinice de organ țintă și risc cardiovascular crescut, similar cu cel al hipertensivilor susținut. [15-17] Fenomenul de hipertensiune mascata este frecvent si la hipertensivii tratati (hipertensiune mascata necontrolata). La acești pacienți OBP

pacienților pentru utilizare pe termen lung, are o reproductibilitate superioară OBP și similar cu ABPM, identifică fenomenele de hipertensiune cu haina albă și mascate, permițând un diagnostic precis al hipertensiunii arteriale și îmbunătățește complianța pe termen lung la tratament și, prin urmare, ratele de control al hipertensiunii arteriale. [1-5,7,8] Pe de altă parte, HBPM necesită educarea și formarea pacienților, precum și utilizarea dispozitivelor validate. În plus, pacienții își raportează adesea greșit valorile TA auto-preluate, care este „călcâiul lui Ahile" al HBPM și ar putea duce la supratratament sau subtratament , în special la hipertensivii cu risc ridicat sau la cei cu variabilitate mare a TA. [9] De menționat că chiar dacă HBPM este efectuată în circumstanțe ideale, furnizează valori ale TA doar acasă și în poziția șezut în condiții complet standardizate și, prin urmare, nu reprezintă comportamentul dinamic al TA în timpul activităților zilnice obișnuite. [1-5]

TABELUL 10.1 Avantajele și limitările monitorizării la domiciliu a tensiunii arteriale

ADVANTAGES	LIMITATIONS
• Eșantion mare de valori ale TA • Absența efectului placebo • Absența erorii observatorului și a părtinirii (dispozitive automate cu memorie sau legătură PC) • Reproductibilitate bună • Detectarea fenomenelor de hipertensiune cu haină albă și mascate • Asociere cu leziuni preclinice de organ • Predicția evenimentelor cardiovasculare • Disponibilitate largă • Nevoie de instruire minimă (cu dispozitive automate) • Bună acceptare de către utilizatori • Îmbunătățirea conformității pacienților cu terapia medicamentoasă • Îmbunătățirea ratelor de control al hipertensiunii arteriale • Eficacitatea costurilor	• Devices often not properly validated • Misreporting (over- or under-) of readings by patients • Need of user training (minimal with automated devices) and medical supervision • May induce anxiety in some patients • Some patients may self-modify their drug treatment on the basis of casual BP readings • Measurements do not reflect usual daily activities • Inability to monitor nocturnal BP (possible with some novel home monitors) • Questionable accuracy of oscillometric devices in the presence of arrhythmias

TA, tensiune arterială, *PC,* computer personal.

măsurătorile reflectă adesea efectul maxim al tratamentului antihipertensiv de dimineață asupra tensiunii arteriale, în timp ce citirile HBPM de dimineață și de seară pot dezvălui efectul de minim sau, respectiv, de platou. Când diagnosticul acestor fenomene este confirmat prin repetarea OBP și HBPM sau ABPM, trebuie luată în considerare ajustarea tratamentului, în special la subiecții cu risc cardiovascular ridicat. [2]

VALOAREA PROGNOSTICĂ

Asociere cu leziuni ale organelor țintă

Leziunile preclinice ale organelor sunt recunoscute ca o etapă intermediară în continuum-ul bolii cardiovasculare și prezența acesteia indică un risc cardiovascular crescut la evaluarea subiecților hipertensivi asimptomatici. [2] Mai multe studii transversale au evaluat asocierea HBPM cu indici ai leziunilor preclinice ale organelor țintă, inclusiv inima, arterele mari și rinichii. Două metaanalize recente au inclus studii care au evaluat asocierea HBPM cu leziuni preclinice ale organelor țintă. [18,19] Primul a examinat asocierea HBPM versus OBP și ABPM cu indici de afectare a organelor. Majoritatea datelor disponibile s-au referit la indicele de masă ecocardiografică a ventriculului stâng și analiza a 10 studii au evidențiat coeficienți de corelație mai puternici pentru HBPM versus OBP (sistolic/diastolic, r combinat = 0,46/0,28 față de 0,23/0,19, respectiv). [18] Datele din nouă studii au indicat coeficienți similari pentru HBPM și ABPM. [18] Au fost disponibile mai puține dovezi pentru grosimea intima-media carotidiană, viteza undei pulsului și excreția proteinelor din urină, cu o tendință consistentă către coeficienți mai puternici pentru HBPM decât OBP, acesta din urmă neatingând semnificație statistică. [18] A doua metaanaliză a inclus mai multe date și a demonstrat că HBPM este un determinant mai puternic al proteinuriei decât OBP. [19]

Predicția evenimentelor cardiovasculare

Superioritatea HBPM față de OBP în determinarea leziunilor organului țintă confirmă ipoteza că HBPM reflectă mai bine starea reală a TA; totuși, această superioritate se referă la obiective intermediare (- surrogate) și, prin ea însăși, nu implică superioritate în ceea ce privește stratificarea riscului cardiovascular sau predicția

rezultat (evenimente cardiovasculare sau decese). Într-adevăr, criteriul final pentru a identifica o metodă utilă pentru evaluarea unui factor de risc cardiovascular în practica clinică este capacitatea sa reală de a prezice evenimente cardiovasculare viitoare. Două studii metaanale au investigat dovezile provenite din studiile de rezultat în populația generală, în îngrijirea primară și la pacienții hipertensivi și au evaluat capacitatea de prognostic a HBPM în comparație cu măsurătorile OBP. [20,21] Ambele s-au bazat pe date din opt studii prospective și 17.688 de pacienți au fost urmăriți timp de 3,2 până la 10,9 ani, ceea ce a dus la disponibilitatea informațiilor bazate pe aproape 100.000 de persoane/ani de urmărire și a arătat că HPBM este superioară măsurătorilor OBP, această diferență fiind dincolo de șansa pentru TA sistolică. [20,21] Mai mult, în metaanaliza realizată de Ward și colab., HBPM a rămas un predictor semnificativ al mortalității cardiovasculare și al evenimentelor cardiovasculare chiar și după ajustarea pentru OBP, sugerând valoarea sa prognostică independentă peste cea a OBP. [21] Cu toate acestea, o limită majoră a meta- analizelor menționate mai sus a fost aceea că acestea s-au bazat pe date agregate.

În 2012, Baza de date internațională a tensiunii arteriale la domiciliu în raport cu rezultatul cardiovascular (IDHOCO) a fost construită folosind datele participanților individuali din studiile populației publicate (n = 6753, urmărire medie 9,2 ani) care au evaluat valoarea prognostică a HBPM. [22] Una dintre principalele constatări ale acestei analize a fost că HBPM a rafinat în mod substanțial stratificarea riscului la nivelurile OBP care se presupune că nu prezintă un risc sau doar ușor crescut, în special în prezența hipertensiunii mascate. [23] Mai precis, la participanții cu OBP optimă sau normală, riscurile pentru un obiectiv cardiovascular compozit asociat cu o TA sistolică la domiciliu cu 10 mm Hg mai mare au fost 1,28 (IC 95% 1,01 la 1,62) și, respectiv, 1,22 (1,00 la 1,49). [23] La OBP normal ridicat și la hipertensiune ușoară, riscurile au fost de aproximativ 1,20 pentru toate evenimentele cardiovasculare și 1,30 pentru accident vascular cerebral. [23] O analiză suplimentară a aceluiași set de date a fost efectuată separat la subiecții netrați și tratați. [15] Printre subiecții netratați, riscul cardiovascular a fost mai mare la cei cu hipertensiune arterială cu haină albă (raportul de risc ajustat 1,42), hipertensiune mascată (1,55) și hipertensiune susținută (2,13) comparativ cu subiecții normotensivi. [15] În rândul pacienților tratați, riscul cardiovascular nu a diferit între cei cu TA ridicată la birou și scăzută la domiciliu (blat alb) și subiecții controlați (TA scăzută la birou și acasă). [15] Cu toate acestea, subiecții tratați cu hipertensiune mascată (TA scăzută la birou și la domiciliu ridicată) și hipertensiune arterială necontrolată (TA la birou și acasă) au avut un risc cardiovascular mai mare decât pacienții controlați tratați. [15]

În concluzie, HBPM are valoare prognostică independentă și permite o stratificare mai precisă a riscului decât OBP, în special în cazurile cu hipertensiune arterială mascata.

MONITORIZAREA TENSIUNII ARTERIALE A DOMICILIULUI SI MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII

Ajustarea tratamentului

După cum sa menționat mai devreme, acuratețea diagnosticului HBPM în identificarea fenotipurilor de hipertensiune arterială, precum și - semnificația prognostică a acestor fenotipuri detectate de HBPM la subiecții netratați și tratați, au făcut această metodă foarte importantă pentru inițierea și titrarea tratamentului.

Asocierea dintre modificările induse de tratament ale TA la domiciliu, ambulatoriu și de birou și modificările induse de tratament ale indicilor leziunilor preclinice ale organelor a fost investigată în două studii. În Studiul privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și evaluarea lisinoprilului (SAMPLE) la 206 hipertensivi urmăriți timp de 12 luni, regresia indusă de tratament în hipertrofia ventriculară stângă a fost mai strâns asociată cu modificările induse de tratament în TA ambulatorie decât la birou sau la domiciliu. [24] Cu toate acestea, doar două citiri HBPM au fost obținute în acest studiu, spre deosebire de

programul minim recomandat de 3 zile și, prin urmare, potențialul HBPM nu a fost epuizat. [3] Un alt studiu pe 116 hipertensivi cu o urmărire de 13,4 luni, a arătat că modificările induse de tratament atât în ABPM de 24 de ore, cât și în HBPM de 7 zile au fost mai strâns legate decât măsurătorile OBP cu modificările induse de tratament în afectarea organelor (indicele de masă ventricular stâng, viteza pulsului, albuminurie). [25] Interesant este că au existat diferențe între HBPM și ABPM în asocierile lor cu modificările diferiților indici ai afectarii organelor, ceea ce implică faptul că aceste metode sunt mai degrabă complementare decât interschimbabile în monitorizarea efectelor tratamentului antihipertensiv asupra afectarii organelor țintă. [25]

Nouă studii randomizate au evaluat ajustarea tratamentului pe baza HBPM comparativ cu OBP (șapte studii) [26-32] sau ABPM (două studii). [33,34] Trebuie remarcat faptul că există diferențe importante între aceste studii în ceea ce privește criteriile de includere, caracteristicile populației, metodologia de măsurare a TA, obiectivele TA și durata urmăririi. Trei dintre studii au folosit același prag pentru OBP și HBPM, [27,28,30] care nu este în conformitate cu liniile directoare actuale [2] și a condus la un control inferior al TA cu HBPM. Alte patru studii au arătat o scădere mai mare a TA cu ajustarea tratamentului bazată pe HBPM mai degrabă decât pe măsurătorile OBP. [26,29,31,32] Două studii au comparat HBPM versus ABPM pentru ajustarea tratamentului. Primul din 98 de subiecți urmăriți timp de 6 luni nu a găsit nicio diferență în controlul TA la utilizarea HBPM sau ABPM. [33] Al doilea a randomizat 116 subiecți la inițierea tratamentului și titrarea fie pe baza HBPM singur, fie pe utilizarea combinată a OBP și ABPM. [34] După o urmărire medie de 13,4 luni, nu a existat nicio diferență între cele două brațe în scăderea TA și controlul hipertensiunii arteriale evaluate prin HBPM sau ABPM și, mai important, nu a existat nicio diferență în modificările induse de tratament în mai mulți indici ai afectarii preclinice a organului țintă. [34]

Urmărire pe termen lung

HBPM are avantajul unic de a permite pacienților să efectueze măsurători multiple nu numai pe o perioadă de zile, ci și săptămâni, luni și chiar ani și la un cost minim. Mai mult, această metodă motivează pacienții prin creșterea gradului de conștientizare și făcându-i activi în urmărirea lor. Utilizarea pe termen lung a HBPM de către pacienții tratați pentru hipertensiune arterială este recomandată de ghidurile actuale, deoarece sporește conformitatea acestora la terapie și îi împiedică să adere la terapie numai înainte de o vizită la cabinet, fenomen cunoscut sub numele de „aderență a hainei albe”, care este asociat cu risc cardiovascular crescut. [2,3] Cu toate acestea, lipsesc date comparative privind efectele monitorizării pe termen lung a hipertensivilor tratați pe baza HBPM sau ABPM.

Îmbunătățirea aderenței pacienților și controlul tensiunii arteriale

Mai multe studii randomizate controlate au arătat că hipertensivii tratați care efectuează HBPM au îmbunătățit aderența pe termen lung la terapia medicamentoasă și, prin urmare, rate mai mari de control al hipertensiunii arteriale. [35,36] O revizuire sistematică a 72 de studii randomizate controlate care au evaluat eficacitatea mai multor intervenții care vizează îmbunătățirea controlului TA (HBPM, intervenții educaționale, îngrijire condusă de farmaciști sau asistente medicale, intervenții organizaționale, sisteme de reamintire a programării) a arătat că HBPM este cea mai eficientă metodă. [37] Studiul MONITOR pe hipertensivi necontrolați tratați a arătat că un protocol HBPM de două luni fără titrare a medicamentelor a condus la un control superior ABPM decât grupul de control obișnuit. [38] Un alt studiu pe 1350 de pacienți hipertensivi care frecventează o clinică de TA a arătat că cei care foloseau HBPM au avut rate mai mari de control al TA. [39]

Monitorizare nocturnă a tensiunii arteriale acasă

Dovezile acumulate sugerează că TA pe timp de noapte evaluată prin ABPM are o valoare prognostică superioară în ceea ce privește riscul cardiovascular. [6,40] Monitoare noi HBPM permit monitorizarea automată a TA în timpul somnului de noapte. Câteva studii au furnizat date comparative între HBPM pe timp de noapte și ABPM cu privire la diferențele lor, precum și asocierea lor cu indici ai afectarii preclinice a organelor țintă. [41-44] Patru studii, incluzând în principal hipertensivi, au raportat valori similare pentru HBPM sistolic/diastolic pe timp de noapte și ABPM. [41- 44] Mai mult, trei studii au raportat coeficienți de corelație între TA sistolice/diastolice derivate din HBPM pe timp de noapte și ABPM variind de la 0,6 la 0,8. [42-44] Concordanța dintre HBPM pe timp de noapte și ABPM în detectarea nondippers a fost examinată în două studii și a fost de 74% până la 79%. [42,43] Două studii au raportat coeficienți de corelație de interval similar pentru HBPM pe timp de noapte versus ABPM în ceea ce privește asocierea cu indici de afectare a organului țintă (indicele de masă ventricular stâng, grosimea intima-media carotidă comună, excreția urinară de albumină); cu toate acestea, în analizele multivariate, HBPM pe timp de noapte a părut a fi un factor mai bun determinant al excreției urinare de albumin. [43,44]

În concluzie, datele preliminare sugerează că HBPM pe timp de noapte pare să ofere valori similare cu ABPM pe timp de noapte și, cel mai important, pare să fie cel puțin la fel de fiabil în determinarea -daunelor preclinice ale organelor țintă. Cu toate acestea, aceste date sunt transversale și sunt necesare studii de rezultat pentru a confirma valoarea HBPM pe timp de noapte în predicția morbidității și mortalității cardiovasculare.

MONITORIZAREA TENSIUNII ARTERII LA DOMICILIE LA POPULAȚII SPECIALE

Copii

La fel ca la adulți, la copii și adolescenți, OBP poate duce la un diagnostic incorect din cauza fenomenelor de hipertensiune arterială mascata și haina albă. Prin urmare, măsurătorile TA în afara cabinetului sunt adesea necesare și mai multe studii au demonstrat valoarea indispensabilă a ABPM în managementul hipertensiunii pediatrice. [45,46] Datele cu privire la HBPM la copii sunt mai puține, dar dovezile tot mai mari sugerează că HBPM este fezabilă, poate oferi citiri fiabile și pare să aibă o valoare diagnostică similară ca la adulți în ceea ce privește detectarea fenotipurilor de hipertensiune arterială atunci când ABPM este luată ca referință. [47,48] Un studiu la copii și adolescenți a arătat că HBPM este comparabilă cu ABPM și superioară OBP în ceea ce privește relația cu indicii leziunilor preclinice ale organelor țintă, dar lipsesc date suplimentare. [46,49] Un studiu efectuat la școală pe 778 de copii și adolescenți a furnizat primele date de normalitate a TA la domiciliu și se pare că TA la domiciliu la copii și adolescenți este mai mică decât TA în timpul zilei, în timp ce nu există o astfel de diferență la adulți. [47,50,51] HBPM de trei zile cu măsurători duplicate dimineața și seara pare să fie programul minim necesar, totuși se recomandă monitorizarea de 6 până la 7 zile. [47]

vârstnici

Monitorizarea TA în afara cabinetului la vârstnici este foarte importantă pentru evaluarea corectă a hipertensiunii, din cauza prevalenței mai mari a hipertensiunii cu haină albă, a variabilității crescute a TA și a potențialelor pericole ale unei reduceri excesive a TA. [3,4] În ciuda datelor limitate privind HBPM la vârstnici, pragurile recomandate pentru diagnosticul și managementul hipertensiunii arteriale sunt aceleași ca la alți adulți. [3] Una dintre limitările HBPM la vârstnici este incapacitatea de a evalua hipotensiunea ortostatică care este identificată prin ABPM. Cu toate acestea, citirile HBPM pot fi luate atât cu subiectul stând cât și în picioare.

Sarcina

TA prezintă un model dinamic în timpul sarcinii cu o scădere inițială și o creștere ulterioară. Astfel, măsurarea frecventă și precisă a TA în timpul sarcinii este de o importanță capitală în ceea ce privește recunoașterea promptă a preeclampsiei care se poate dezvolta brusc și este asociată cu mortalitatea maternă și fetală. [3,4] HBPM este teoretic ideal pentru monitorizarea modificărilor TA în timpul sarcinii, deoarece poate oferi citiri multiple pe perioade prelungite de timp și poate reduce numărul de vizite prenatale la cabinet fără a crește anxietatea. [3,4] Trebuie menționat însă că nu există praguri sau algoritmi stabiliți pentru managementul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii cu HBPM. O altă îngrijorare este că hemodinamica alterată în timpul sarcinii necesită studii speciale de validare a dispozitivelor oscilometrice la gravide cu și fără preeclampsie. [3] Doar câteva dispozitive au fost validate în sarcină prin studii acceptabile metodologic și pot fi recomandate. După cum este recomandat pentru OBP, HBPM trebuie efectuată și cu femeia așezată sau întinsă pe o parte, la un unghi de 45 de grade, cu brațul la nivelul inimii. [3]

Obezitatea

Măsurarea TA la subiecții obezi poate fi problematică . În primul rând, obezitatea este asociată cu o prevalență mai mare atât a fenomenelor de hipertensiune cu haină albă, cât și a fenomenelor mascate. [3] În al doilea rând, dimensiunea inadecvată a manșetei poate duce la citiri inexacte ale TA și, mai precis, poate furniza valori supraestimate. [3] În plus, nu numai dimensiunea manșetei, ci și forma acesteia pot fi la fel de importante. Un braț de formă conică, ceea ce este cazul subiecților obezi, poate face dificilă fixarea manșetei și, în plus, poate predispune la neplăceri cu durerea în timpul umflării și la măsurarea inexactă. [3] Astfel, sunt necesare studii speciale de validare a monitoarelor TA cu manșete diferite la persoanele obeze. Utilizarea dispozitivelor de la încheietura mâinii ar putea fi o alegere alternativă prin evitarea unora dintre aceste dificultăți, totuși sunt necesare investigații suplimentare, îmbunătățiri tehnologice și studii speciale de validare. [3]

Fibrilația atrială

Hipertensiunea arterială și fibrilația atrială coexistă adesea în special la vârstnici și sunt factori de risc puternici pentru accident vascular cerebral. Ghidurile actuale pentru măsurarea TA în fibrilația atrială recomandă măsurători repetate folosind metoda auscultatorii, în timp ce acuratețea dispozitivelor automate este considerată discutabilă. [2] Studiile care evaluează utilizarea monitoarelor automate ale TA în fibrilația atrială sunt limitate și au o eterogenitate semnificativă în metodologie și protocoale. [52,53] În general, metoda oscilometrică este fezabilă și pare a fi mai precisă pentru măsurarea TA sistolică decât diastolică. [52] Având în vedere că hipertensiunea sistolică este deosebit de comună și importantă la vârstnici, metoda automată de măsurare a TA poate fi acceptabilă pentru HBPM atâta timp cât se efectuează măsurători repetate (duble sau triplicate). [53] A fost dezvoltat un algoritm încorporat pentru detectarea automată a fibrilației atriale asimptomatice în timpul HBPM de rutină și pare să aibă o acuratețe diagnostică ridicată și, prin urmare, să fie un instrument de screening util la hipertensivii vârstnici. [53,54]

Diabet

Utilitatea HBPM la pacienții diabetici este legată de detectarea hipertensiunii mascate care pare a fi mai mare la această populație și are un prognostic advers dacă nu este controlată. [3,55] La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, HBPM este superioară măsurătorilor OBP și permite detectarea mai precisă a hipertensiunii. [56]

Boală cronică de rinichi

Hipertensiunea arterială este foarte răspândită la pacienții cu boală renală cronică și este asociată cu un rezultat slab. [3,4] La astfel de pacienți, HBPM prezintă o valoare prognostică mai bună în comparație cu OBP în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare, boala renală în stadiu terminal și mortalitatea de toate cauzele. [3,57] HBPM poate oferi informații utile și în populația dializată, unde TA este foarte variabilă și nu poate fi evaluată în cabinet într-un mod reprezentativ. [3,4] Deși acești pacienți au o rigiditate arterială crescută, metoda oscilometrică poate fi totuși precisă, dar sunt necesare studii speciale de validare în această populație. [3,4]

COST-EFICACITATE

Eficiența costurilor a HBPM nu a fost investigată în detaliu . HBPM are potențialul de economii semnificative de costuri realizate prin prevenirea tratamentului inutil la subiecții netratați sau tratați cu fenomen de haină albă, necesitatea mai mică de vizite la cabinet și tratamentul optim al hipertensivilor mascați, care este de așteptat să reducă incidența complicațiilor cardiovasculare. [4,10] Pe de altă parte, există mai multe costuri precum cel al dispozitivelor HBPM, costul legat de implementarea și utilizarea HBPM și cele legate de validarea necesară a dispozitivelor, instruirea utilizatorilor, revizuirea datelor HBPM și consilierea pacienților cu privire la schimbările de tratament. [4,10] O analiză veche a arătat că costul estimat al resurselor anualizate al HBPM a fost mai mic de jumătate din cel al ABPM. [58] Un model de arbore de decizie bazat pe datele din studiul de rezultat al BP la domiciliu Ohasama aplicat pe o bază de date națională japoneză a concluzionat că introducerea HBPM pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii ar fi foarte eficientă pentru a economisi costuri. [59,60] Acest lucru a fost atribuit în principal evitării tratamentului hipertensivilor cu haină albă și îmbunătățirii prognosticului datorită - controlului mai bun al hipertensiunii. [59,60] Un studiu recent pe 116 subiecți hipertensivi netratați care au fost randomizați să utilizeze HBPM sau OBP/ABPM pentru inițierea și titrarea tratamentului antihipertensiv a arătat că costul legat de resursele de sănătate utilizate în decurs de 12 luni de urmărire a fost mai mic în brațul HBPM. [61] Interesant, această diferență în favoarea HBPM a devenit mai evidentă într-o proiecție pe 5 ani. [61] Un alt studiu a efectuat o analiză cost-beneficiu din perspectiva asigurătorului utilizând un model decizional-analitic care a simulat tranzițiile între stările de sănătate de la vizita inițială la medic la diagnosticul de hipertensiune arterială, la tratament, la bolile cardiovasculare legate de hipertensiune arterială și decesul sau demisia pacientului de la plan. [62] Acest studiu a concluzionat că rambursarea HBPM este avantajoasă din punct de vedere al costurilor din perspectiva asigurătorului pentru diagnosticarea și tratarea hipertensiunii arteriale. [62]

TENSIUNEA ARTERIALĂ DE ACASĂ TELEMONITORIZAREA

Tele-HBPM se bazează pe înregistrarea datelor TA obținute de pacient la domiciliu și transmiterea acestora la un computer la distanță prin telefon sau conexiune la internet. Acumularea de dovezi sugerează că tele-HBPM permite o evaluare mai precisă și este asociat cu rate mai mari de control al TA și cu o satisfacție crescută a pacientului. [63-66] Pe măsură ce tehnologia este îmbunătățită și costul este redus, tele-HBPM ar putea deveni mai rentabil, în special la pacienții cu risc ridicat sau atunci când este combinat cu monitorizarea altor semne vitale sau a - factorilor de risc cardiovascular (adică diabetul). [65] Sunt necesare mai multe cercetări pentru a oferi o comparație directă cu HBPM obișnuit și cu obiective pe termen lung, inclusiv reducerea TA, controlul hipertensiunii, calitatea vieții și eficiența costurilor. [67]

MONITORIZAREA TENSIUNII ARTERIALE LA CASA ÎN CERCETARE

HBPM are un mare potențial în mai multe domenii de cercetare, cum ar fi studiile de rezultat și cele care evaluează efectele medicamentului sau variabilitatea TA.

După cum sa menționat anterior, studii prospective longitudinale mari efectuate în Europa și Japonia, au confirmat valoarea prognostică superioară a HBPM comparativ cu OBP.[12] Baza de date IDHOCO a rezultatelor studiilor HBPM a permis analize puternice ale datelor individuale ale subiectului și a furnizat informații importante pentru pragurile HBPM bazate pe rezultat, valoarea predictivă a hipertensiunii cu haină albă și mascata detectată de HBPM la subiecții tratați și netratați și multe altele. [15,22,23,68,69]

În ceea ce privește evaluarea efectelor medicamentului, o metaanaliză a 30 de studii pe 6794 de subiecți a arătat că tratamentul antihipertensiv a redus TA la domiciliu cu aproximativ 20% mai puțin decât OBP, ceea ce a fost atribuit diferenței în nivelurile inițiale ale TA. [70] Regresia la medie, precum și alți factori, cum ar fi efectul de blană albă și efectul placebo, ar fi putut duce la o scădere mai mare a OBP. Astfel, HBPM pare să fie mai precisă decât OBP în evaluarea modificărilor TA induse de medicament. Mai mult, studiile au arătat că raportul TA la domiciliu dimineața/seara oferă informații similare despre durata de acțiune a medicamentelor antihipertensive, ca și raportul minim/vârf evaluat prin ABPM. [71,72]

Datele preliminare din studii eterogene sugerează un rol important și independent al variabilității zilnice a TA la domiciliu în progresia lezării organelor țintă, precum și în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. [73] Cu toate acestea, întrebările fundamentale rămân fără răspuns, inclusiv indicele de variabilitate optimă, programul optim de HBPM necesar, pragul pentru variabilitatea crescută a TA la domiciliu și impactul modificării variabilității induse de tratament asupra afectarii organelor și evenimentelor cardiovasculare.

MONITORIZAREA TENSIUNEA ARTERIALĂ LA ACASĂ VERSUS AMBULATOR

Deși atât HBPM cât și ABPM oferă măsurători multiple în mediul obișnuit al fiecărui individ, există mai multe diferențe metodologice deoarece TA la domiciliu se măsoară întotdeauna după câteva minute de odihnă în postura șezând acasă, în timp ce ABPM se efectuează în condiții complet ambulatorii și în postură (mers, stând în picioare, așezat, culcat), fără o perioadă de odihnă înainte de fiecare măsurătoare, sau în timpul somnului acasă. În ciuda acestor diferențe, HBPM medie și ABPM în timpul zilei par să aibă praguri de normalitate similare, reproductibilitate similară, acuratețe diagnostică similară pentru hipertensiunea cu haină albă și mascată și predicția leziunilor organului țintă și a evenimentelor cardiovasculare, toate aceste caracteristici fiind superioare celor ale măsurătorilor convenționale OBP. [10] Cu toate acestea, caracteristicile menționate mai sus nu fac ca aceste metode să fie interschimbabile . Acest lucru a fost demonstrat în mod clar în studiile privind rezultatele a două populații (PAMELA, Ohasama) în care subiecții cu TA crescută ambulatorie, dar scăzută la domiciliu sau invers, prezentau un risc cardiovascular crescut în comparație cu cei normotensivi (TA scăzută la domiciliu și ambulator), ceea ce implică informații de prognostic independente furnizate de fiecare metodă. [74,75] Astfel, aceste metode ar trebui privite mai degrabă complementare decât competitive în evaluarea pacienților hipertensivi. Într-un cadru ideal, s-ar dori să aibă ambele metode pentru a obține o imagine completă a profilului TA în timpul perioadei de 24 de ore și în mai multe zile. Atunci când decideți ce metodă să utilizați, trebuie luate în considerare și disponibilitatea echipamentului și preferințele pacienților, ambele favorizează de obicei HBPM, în special pentru aplicarea repetată. HBPM este disponibil pe scară largă în multe țări și este relativ ieftin și bine acceptat de către pacienți, în timp ce ABP nu este disponibil pe scară largă și este destul de costisitor din cauza costurilor dispozitivului și a timpului necesar medicului pentru inițializarea , descărcarea și interpretarea dispozitivului. Se preconizează că această diferență va scădea pe măsură ce costul monitoarelor ambulatorie este redus și tehnica devine accesibilă chiar și în farmacii. [6]

TABELUL 10.2 Recomandări practice pentru aplicarea optimă a monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu.

Dispozitiv	Dispozitiv automat pentru braț validat conform un protocol stabilit.
urinare	în funcție de brațul individual circumferință.
Condiții	Relaxate, după 5 min. odihnă așezată.
Monitorizare programați medicamentului) și seara	Monitorizare de 7 zile înainte de fiecare vizită la birou cu duplicat dimineața (înainte de administrarea măsurători. Nu mai puțin de 3 zile (12 citiri).
Evaluare	Calcularea TA medie a tuturor citirilor după aruncând prima zi. Citirile ocazionale au o relevanță clinică mică.
Diagnostic arteriala: praguri intermediare	TA Normala la domiciliu: <130/80 mm Hg; hipertensiune ≥ 135/85 mm Hg; sunt luate în considerare nivelurile limită.
Pe termen lung ulterioară	1-2 măsurători duplicat pe săptămână. Prea frecvent și automodificarea tratamentului pe baza măsurătorilor ocazionale de evitat.

RECOMANDĂRI DE MONITORIZAREA TENSIUNII ARTERIALE LA CASĂ (TABEL 10.2)

Dispozitive

Dispozitivele electronice automatizate validate, în special cele care utilizează un algoritm oscilometric și care au o manșetă pentru braț, sunt recomandate în prezent pentru HBPM, deoarece sunt relativ precise, lipsite de părtinirea observatorului și necesită puțină pregătire. [3] Dispozitivele auscultatorii aneroide sau hibride pot fi, de asemenea, utilizate, dar necesită abilități, pregătire și o calibrare mai regulată, care adesea nu sunt fezabile în practica generală. Dispozitivele auscultatorii pot fi preferate numai în caz de aritmii sau preeclampsie, dar aceste indicații sunt și ele discutabile. Unele dispozitive automate pentru încheietura mâinii au trecut protocoalele de validare acceptate la nivel internațional, totuși acestea sunt considerate ca fiind mai puțin precise decât dispozitivele pentru braț, în principal din cauza diferențierilor anatomice ale încheieturii mâinii și a dificultății de a urmări poziția corectă a încheieturii mâinii (la nivelul inimii și relaxat). [3] Dispozitivele cu degete nu sunt precise și au fost retrase de pe piață. [3]

Precizia monitoarelor electronice de TA ar trebui testată în raport cu sfigmomanometria convențională cu mercur în conformitate cu protocoalele de validare stabilite. [76-79] Cu toate acestea, multe dintre dispozitivele electronice pentru HBPM disponibile pe piață nu au fost supuse validării independente sau au eșuat. Listele actualizate de dispozitive care au trecut cel puțin unul dintre protocoalele de validare menționate mai sus sunt disponibile pe site-ul British Hypertension Society (www.bhsoc.org) și pe site-ul web Medaval pentru evaluarea monitoarelor TA (www.medaval.org) . Trebuie menționat că chiar și dispozitivele validate pot prezenta erori semnificative de măsurare în

unele cazuri din motive care rămân destul de neclare și ar putea fi legate de proprietățile peretelui arterial al individului .

Utilizarea unei manșete cu dimensiunea corespunzătoare a vezicii urinare gonflabile pentru circumferința brațului fiecărui individ este la fel de importantă ca și precizia dispozitivului. [3] Lungimea vezicii gonflabile ar trebui să acopere 80% până la 100% din circumferința brațului, iar lățimea ar trebui să fie de aproximativ jumătate din lungime. [3] Manșetele care sunt prea mici pentru circumferința brațului tind să supraestimeze TA (frecvent la subiecții obezi), în timp ce manșetele prea mari (la copii sau femeile slabe) tind să subestimeze TA. Se recomandă ca subiecții cu circumferința brațului mai mare de 32 cm să folosească o manșetă mai mare decât dimensiunea standard, în timp ce cei cu circumferința brațului mai mică de 24 cm o manșetă mai mică decât cea standard. [3]

Condiții și procedură de monitorizare

Condițiile HBPM ar trebui să fie similare cu cele recomandate pentru OBP. [3] Pacientul trebuie să fie relaxat în postura șezând, cu spatele sprijinit, fără picioarele încrucișate, într-o cameră liniștită la o temperatură confortabilă și cel puțin 5 minute de odihnă trebuie să precedă măsurarea. [3] Vorbirea în timpul măsurătorii și cafeaua sau fumatul cel puțin 30 de minute înainte de măsurare ar trebui descurajate. [3] Manșeta trebuie plasată la nivelul inimii, cu centrul vezicii peste artera brahială. [3] TA pe ambele brațe trebuie măsurată de medic la prima vizită la cabinet pentru a exclude boala arterială ocluzivă. La indivizii fără o diferență consistentă între brațe (de exemplu, >10 mm Hg sistolic și/sau >5 mm Hg diastolic) la măsurători repetate, HBPM trebuie efectuată secvențial pe același braț, de obicei cel nedominant. [3]

Program de monitorizare

Ghidurile actuale HBPM [3,4] recomandă un program standard HBPM pentru evaluarea inițială a nivelului TA (subiecți netratați) și înainte de fiecare vizită la medic (pentru hipertensivii tratați), care include măsurători duplicate (cu interval de un minut) dimineața (înainte de administrarea medicamentului dacă este tratat) și seara, timp de 7 zile de muncă de rutină (nu mai puțin de 3 zile), cu valorile de lucru excluse de obicei în weekend-urile fiind mai mici decât zilele de weekend. [3] Pentru luarea deciziilor, un total de 24 de citiri ale TA la domiciliu (7 zile și excluderea primei) ar trebui obținute în mod obișnuit și 12 citiri par a fi eșantionul minim acceptabil. [1,3] Citirile TA la domiciliu din prima zi de monitorizare ar trebui să fie mai bine eliminate, deoarece sunt de obicei mai mari și mai variabile decât în zilele următoare. [1,3] Pentru urmărirea pe termen lung a hipertensivilor tratați, HBPM o dată sau de două ori pe săptămână ar putea părea adecvată pentru a asigura menținerea unui control adecvat al TA.

Raportarea valorilor tensiunii arteriale la domiciliu

Trebuie asigurată raportarea exactă a tuturor valorilor TA sistolice/diastolice și a frecvenței cardiace, deoarece s-a demonstrat că HBPM raportată de pacienți diferă frecvent de valorile măsurate efectiv. [3,9] Se recomandă utilizarea de monitoare cu memorie automată și mediere sau descărcare pe computer. În plus, pacienții trebuie încurajați să raporteze toate citirile HBPM într-o formă conform programului recomandat.

Pragul de diagnosticare și interpretare

Pe baza dovezilor derivate din metaanalize, studii transversale și, de asemenea, observaționale pe termen lung, ghidurile actuale recomandă un prag de hipertensiune pentru TA medie la domiciliu la 135/85 mm Hg, care este același cu cel recomandat pentru ABPM treaz. [3,4] Nivelurile care depășesc acest prag sunt considerate ridicate. Nivelurile TA la domiciliu cuprinse între 130 și 135 mm Hg pentru TA sistolică și 80 până la 85 mm Hg pentru TA diastolică sunt considerate ca limită (interval prehipertensiunii arteriale), iar cele mai mici de 130/80 mm Hg ca fiind normale. [3]

REZUMAT

În ultimele două decenii, s- au acumulat dovezi în creștere și considerabile privind HBPM, iar ghidurile actuale recomandă aplicarea sa largă în practica clinică. Rolul său principal în managementul hipertensiunii arteriale este susținut de date privind capacitatea sa de prognostic, contribuția sa la diagnosticarea precisă și utilitatea sa în ajustarea tratamentului și în urmărirea pe termen lung, ceea ce duce la un control îmbunătățit al hipertensiunii arteriale, combinat cu disponibilitate largă, cost scăzut și acceptare bună de către pacienți.

Referințe

1. Stergiou GS, Kollias A, Zeniodi M, et al. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu: rol principal în managementul hipertensiunii arteriale. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16:462.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hipertens.* 2013;31:1281-1357.
3. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. Ghidurile Societății Europene de Hipertensiune pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu: un raport de sinteză al celei de-a doua conferințe internaționale de consens privind monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu. *J Hipertens.* 2008;26:1505-1526.
4. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, et al. Apel la acțiune privind utilizarea și rambursarea pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu: o declarație științifică comună din partea Asociației Americane a Inimii, a Societății Americane de Hipertensiune și a Asociației Asistentelor Preventive Cardiovasculare. *Hipertensiune arterială.* 2008;52:10-29.
5. McManus RJ, Glasziou P, Hayen A, et al. Automonitorizarea tensiunii arteriale: întrebări și răspunsuri de la o conferință națională. *BMJ.* 2008;337:a2732.
6. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. Document de poziție al Societății Europene de Hipertensiune privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens.* 2013;31:1731-1768.
7. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzarou AP, et al. Reproductibilitatea tensiunii arteriale la domiciliu, ambulatoriu și clinic: implicații pentru proiectarea studiilor pentru evaluarea eficacității medicamentelor antihipertensive. *Sunt J hipertens.* 2002;15:101-104.
8. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, et al. Controlul tensiunii arteriale prin monitorizare la domiciliu: meta-analiză a studiilor randomizate. *BMJ.* 2004;329:145.
9. Myers MG, Stergiou GS. Prejudecăți de raportare: călcâiul lui Ahile de monitorizare a tensiunii arteriale la domiciliu. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:350-357.
10. Stergiou GS, Bliziotis IA. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale: o revizuire sistematică. *Sunt J hipertens.* 2011;24:123-134.
11. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Rarra V, et al. Acuratețea diagnosticului a monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu vs. ambulatoriu în hipertensiunea netratată și tratată. *Hipertens Res.* 2012;35:750-755.
12. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Roussias LG, et al. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu versus ambulatoriu în diagnosticul hipertensiunii arteriale rezistente clinice și adevărate rezistente. *J Hum Hipertens.* 2012;26:696-700.
13. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Este hipertensiunea cu haină albă un prevestitor al riscului crescut? *Hipertens Res.* 2014;37:791-795.
14. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, et al. Hipertensiunea cu haină albă și evenimente cardiovasculare: o meta-analiză. *J Hipertens.* 2016;34:593-599.
15. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L și colab. Prognosticul hipertensiunii cu haină albă și mascata: baza de date internațională a tensiunii arteriale la domiciliu în raport cu rezultatul cardiovascular. *Hipertensiune arterială.* 2014;63:675-682.
16. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Hipertensiune arterială mascată netratată și leziuni cardiace subclinice: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Sunt J hipertens.* 2015;28:806-813.
17. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Prognosticul cardiovascular al „hipertensiunii mascate" detectată prin automăsurarea tensiunii arteriale la pacienții vârstnici tratați cu hipertensiune arterială. *JAMA.* 2004;291:1342-1349.
18. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Tensiunea arterială la domiciliu versus tensiunea arterială ambulatorie și de birou în prezicerea leziunilor organelor țintă în hipertensiune arterială: o revizuire sistematică și metaanaliza . *J Hipertens.* 2012;30:1289-1299.
19. Fuchs SC, Mello RG, Fuchs FC. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu este un predictor mai bun al bolilor cardiovasculare și al afectarii organelor țintă decât tensiunea arterială la birou: o revizuire sistematică și o meta-analiză. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15:413.
20. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Tensiunea arterială la domiciliu ca predictor de rezultat cardiovascular: este timpul să luați această metodă în serios. *Hipertensiune arterială.* 2010;55:1301-1303.
21. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, et al. Măsurarea la domiciliu a tensiunii arteriale și a bolilor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor prospective. *J Hipertens.* 2012;30:449-456.
22. Niiranen TJ, Thijs L, Asayama K și colab. Anchetatorii IDHOCO. Baza de date internațională a tensiunii arteriale la domiciliu în raport cu rezultatele cardiovasculare (IDHOCO): trecerea de la caracteristicile de bază la perspectivele cercetării. *Hipertens Res.* 2012;35:1072-1079.
23. Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, et al. Investigatorii din Baza de date internațională a tensiunii arteriale la domiciliu în raport cu rezultatele cardiovasculare (IDHOCO). Stratificarea riscului prin auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu pe categorii de tensiune arterială convențională: o meta-analiză la nivel de participant. *PLoS Med.* 2014;11:e1001591.
24. Mancia G1, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Tensiunea arterială ambulatorie este superioară tensiunii arteriale clinice în prezicerea regresiei indusă de tratament a hipertrofiei ventriculare stângi. EȘANȚĂ Grup de studiu. Studiu privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și evaluarea lisinoprilului. *Circulație.* 1997;95:1464-1470.
25. Karpettas N, Destounis A, Kollias A, et al. Predicția modificărilor induse de tratament în afectarea organelor țintă folosind modificări ale tensiunii arteriale din clinică, acasă și ambulatoriu. *Hipertens Res.* 2014;37:543-547.
26. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, et al. Un studiu randomizat care compară o strategie de gestionare a hipertensiunii direcționată de pacient cu îngrijirea obișnuită la cabinet. *Sunt J hipertens.* 1997;10:58-67.
27. Broege PA, James GD, Pickering TG. Managementul hipertensiunii arteriale la vârstnici cu ajutorul tensiunii arteriale la domiciliu. *Monitorizare presă de sânge.* 2001;6:139-144.
28. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Tratamentul hipertensiunii arteriale pe baza investigatorilor studiului tensiunii arteriale la domiciliu sau la birou (THOP). Tratament antihipertensiv bazat pe măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu sau în cabinetul medicului: un studiu randomizat controlat. *JAMA.* 2004;291:955-964.
29. Halme L, Vesalainen R, Kaaja M, et al. Acasă Măsurarea tensiunii arteriale grup de studiu. Automonitorizarea tensiunii arteriale promovează atingerea țintei tensiunii arteriale în asistența medicală primară. *Sunt J hipertens.* 2005;18:1415-1420.
30. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW și colab. Măsurarea la domiciliu versus la birou, reducerea numărului de investigatori ai studiului de tratament inutile. Auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu reduce nevoia de medicamente antihipertensive: un studiu randomizat, controlat. *Hipertensiune arterială.* 2007;50:1019-1025.
31. Tobe SW, Hunter K, Geerts R, et al. Societatea canadiană de hipertensiune arterială. IMPPACT: Investigarea profesioniștilor medicali și a pacienților care obțin controlul împreună. *Can J Cardiol.* 2008;24:205-208.
32. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitorizare și autogestionare în controlul hipertensiunii arteriale (TASMINH2): un studiu controlat randomizat. *Lancet.* 2010;376:163-172.
33. Niiranen TJ, Kantola IM, Vesalainen R, et al. O comparație între măsurarea la domiciliu și monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în ajustarea tratamentului antihipertensiv . *Sunt J hipertens.* 2006;19:468-474.
34. Stergiou GS, Karpettas N, Destounis A, et al. Monitorizarea singură a tensiunii arteriale la domiciliu vs. măsurători clinice și ambulatorie combinate în urma modificărilor induse de tratament ale tensiunii arteriale și afectarea organelor. *Sunt J hipertens.* 2014;27:184-192.
35. Ogedegbe G, Schoenthaler A. O revizuire sistematică a efectelor monitorizării la domiciliu a tensiunii arteriale asupra aderenței la medicamente. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* 2006;8:174-180.

36. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, et al. Rolul monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu în inerția terapeutică viitoare și îmbunătățirea controlului hipertensiunii arteriale: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Hipertensiune arterială.* 2011;57:29-38.
37. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM și colab. Automonitorizare și alte intervenții non-farmacologice pentru îmbunătățirea managementului hipertensiunii în asistența medicală primară: o revizuire sistematică. *Br J Gen Pract.* 2010;60:e476-e488.
38. Fuchs SC, Ferreira-da-Silva AL, Moreira LB, et al. Eficacitatea monitorizării izolate a tensiunii arteriale la domiciliu pentru controlul tensiunii arteriale: studiu controlat randomizat cu monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale - studiu MONITOR. *J Hipertens.* 2012;30:75-80.
39. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu și relația acesteia cu controlul tensiunii arteriale într-o populație mare de hipertensiune selectată. *J Hum Hipertens.* 2004;18:725-731.
40. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Rolul predictiv al tensiunii arteriale pe timp de noapte. *Hipertensiune arterială.* 2011;57:3-10.
41. Ushio H, Ishigami T, Araki N, și colab. Utilitatea și fezabilitatea unui nou dispozitiv programabil de monitorizare a tensiunii arteriale la domiciliu pentru evaluarea tensiunii arteriale pe timp de noapte. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:480-485.
42. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, et al. Evaluarea profilului tensiunii arteriale diurne și detectarea non-dippers pe baza monitorizării la domiciliu sau ambulator. *Sunt J hipertens.* 2012;25:974-978.
43. Andreadis EA, Agaliotis G, Kollias A, et al. Tensiunea arterială la domiciliu pe timp de noapte versus tensiunea arterială ambulatorie în determinarea leziunilor organelor țintă. *J Hipertens.* 2016;34:438-444.
44. Ishikawa J, Hoshide S, Eguchi K, et al. Tensiunea arterială la domiciliu pe timp de noapte și riscul de afectare a organelor țintă hipertensive. *Hipertensiune arterială.* 2012;60:921-928.
45. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Asociația Americană a Inimii Ateroscleroza, Hipertensiunea și Obezitatea la Tineret Comitetul Consiliului pentru Bolile Cardiovasculare la Tineri. Actualizare: monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la copii și adolescenți: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii. *Hipertensiune arterială.* 2014;63:1116-1135.
46. Kollias A, Dafni M, Poulidakis E, et al. Tensiunea arterială în afara cabinetului și afectarea organelor țintă la copii și adolescenți: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Hipertens.* 2014;32:2315-2331.
47. Stergiou GS, Karpettas N, Kapoyiannis A, et al. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu la copii și adolescenți: o revizuire sistematică. *J Hipertens.* 2009;27:1941-1947.
48. Stergiou GS, Nasothimiou E, Giovas P, et al. Diagnosticul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți pe baza monitorizării la domiciliu versus monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens.* 2008;26:1556-1562.
49. Stergiou GS, Giovas PP, Kollias A, et al. Relația tensiunii arteriale la domiciliu cu afectarea organelor țintă la copii și adolescenți. *Hipertens Res.* 2011;34:640-644.
50. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC și colab. Normalitatea tensiunii arteriale la domiciliu la copii și adolescenți: studiul Școlii Arsakeion. *J Hipertens.* 2007;25:1375-1379.
51. Stergiou GS, Karpettas N, Panagiotakos DB, et al. Compararea tensiunii arteriale la birou, ambulatoriu și la domiciliu la copii și adolescenți pe baza tabelelor de normalitate. *J Hum Hipertens.* 2011;25:218-223.
52. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, et al. Măsurarea automată a tensiunii arteriale în fibrilația atrială: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Hipertens.* 2012;30:2074-2082.
53. Kollias A, Stergiou GS. Măsurarea automată a tensiunii arteriale la birou, la domiciliu și ambulatoriu în fibrilația atrială. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014;41:9-15.
54. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A, et al. Screening pentru fibrilația atrială cu măsurarea automată a tensiunii arteriale: dovezi de cercetare și recomandări practice. *Int J Cardiol.* 2016;203:465-473.
55. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, et al. Hipertensiunea mascata in diabetul zaharat: un risc potential. *J Clin Hypertens.* (Greenwich) 2007;9:601-607.
56. Masding MG, Jones JR, Bartley E, et al. Evaluarea tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: comparație între monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu, măsurarea tensiunii arteriale în clinică și monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale 24 de ore. *Diabet Med.* 2001;18:431-437.
57. Agarwal R, Andersen MJ. Importanța prognostică a înregistrărilor clinice și la domiciliu a tensiunii arteriale la pacienții cu boală renală cronică. *Rinichi Int.* 2006;69:406-411.
58. Appel LJ, Stason WB. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și automăsurarea tensiunii arteriale în diagnosticul și managementul hipertensiunii arteriale. *Ann Intern Med.* 1993;118:867-882.
59. Funahashi J, Ohkubo T, Fukunaga H, et al. Impactul economic al introducerii măsurării tensiunii arteriale la domiciliu pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Monitorizare presă de sânge.* 2006;11:257-267.
60. Fukunaga H, Ohkubo T, Kobayashi M și colab. Cost-eficiența introducerii măsurării tensiunii arteriale la domiciliu la pacienții cu hipertensiune la birou. *J Hipertens.* 2008;26:685-690.
61. Boubouchairopoulou N, Karpettas N, Athanasakis K. Estimarea costurilor de management al hipertensiunii arteriale pe baza monitorizării la domiciliu a tensiunii arteriale sau măsurarea combinată a tensiunii arteriale la birou și ambulator. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:732-738.
62. Arrieta A, Woods JR, Qiao N, et al. Analiza cost-beneficiu a monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale: o perspectivă a asigurătorului. *Hipertensiune arterială.* 2014;64:891-896.
63. AbuDaga A, Resnick HE, Alwan M. Impactul telemonitorizării tensiunii arteriale asupra rezultatelor hipertensiunii arteriale: o revizuire a literaturii. *Telemed JE Health.* 2010;16:830-838.
64. Zullig LL, Melnyk SD, Goldstein K și colab. Rolul telemonitorizării tensiunii arteriale la domiciliu în gestionarea populațiilor hipertensive. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:346-355.
65. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, et al. Utilitatea clinică și rentabilitatea telemonitorizării tensiunii arteriale la domiciliu: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *J Hipertens.* 2013;31:455-467.
66. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Efectul telemonitorizării tensiunii arteriale la domiciliu și al managementului farmacistului asupra controlului tensiunii arteriale: un studiu clinic randomizat în grup. *JAMA.* 2013;310:46-56.
67. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hipertensiune arterială: Telemonitorizarea la domiciliu îmbunătățește gestionarea hipertensiunii? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:493-495.
68. Aparicio LS, Thijs L, Boggia J, et al. Baza de date internațională privind tensiunea arterială la domiciliu în raport cu rezultatele cardiovasculare (IDHOCO) Investigatorii. Definirea pragurilor pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu la octogenari. *Hipertensiune arterială.* 2015;66:865-873.
69. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, și colab. Anchetatorii IDHOCO. Numărul optim de zile pentru măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu. *Sunt J hipertens.* 2015;28:595-603.
70. Ishikawa J, Carroll DJ, Kuruvilla S, et al. Modificări ale tensiunii arteriale la domiciliu versus clinică cu tratamente antihipertensive: o meta-analiză. *Hipertensiune arterială.* 2008;52:856-864.
71. Ménard J, Chatellier G, Day M, și colab. Auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu pentru a evalua efectele medicamentelor prin raportul minim:vârf. *J Hypertens Suppl.* 1994;12:S21-S25.
72. Stergiou GS, Efstathiou SP, Skeva II, et al. Compararea indicelui de netezime, raportul minim:vârf și raportul dimineață:seara în evaluarea caracteristicilor efectului medicamentului antihipertensiv. *J Hipertens.* 2003;21:913-920.
73. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, et al. Variabilitatea tensiunii arteriale evaluată prin măsurători la domiciliu: o revizuire sistematică. *Hipertens Res.* 2014;37:565-572.
74. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Risc pe termen lung de mortalitate asociat cu creșterea selectivă și combinată a tensiunii arteriale la birou, acasă și ambulatoriu. *Hipertensiune arterială.* 2006;47:846-853.
75. Satoh M, Asayama K, Kikuya M, et al. Riscul de accident vascular cerebral pe termen lung din cauza hipertensiunii arteriale parțiale cu haină albă sau mascată pe baza măsurătorilor tensiunii arteriale la domiciliu și ambulatoriu: Studiul Ohasama. *Hipertensiune arterială.* 2016;67:48-55.
76. Asociația pentru Avansarea Instrumentației Medicale. Standardul național american. Tensiometre electronice sau automate. ANSI/AAMI; 1987; SP10-1987. 3330.
77. O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. Protocolul British Hypertension Society pentru evaluarea dispozitivelor automate și semi-automatizate de măsurare a tensiunii arteriale, cu referire specială la sistemele ambulatorie. *J Hipertens.* 1990;8:607-619.
78. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, et al. Grupul de lucru pentru monitorizarea tensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune Protocol internațional pentru validarea dispozitivelor de măsurare a tensiunii arteriale la adulți. *Monitorizare presă de sânge.* 2002;7:3-17.
79. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, et al. Revizuirea protocolului internațional al Societății Europene de Hipertensiune în 2010 pentru validarea dispozitivelor de măsurare a tensiunii arteriale la adulți. *Monitorizare presă de sânge.* 2010;15:23-38.

11 Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în managementul clinic al hipertensiunii arteriale

William B. White și Line Malha

Înainte de începutul anilor 1970, înregistrările intraarteriale au oferit singurul mijloc de urmărire a modificărilor tensiunii arteriale (TA) în timpul activităților tipice ale vieții zilnice pe o perioadă de timp. Dezvoltarea și disponibilitatea comercială a aparatelor de înregistrare a TA neinvazive automate ușoare, silențioase și ușor de purtat au facilitat colectarea unor volume mari de date (~ 100 de măsurători în 24 de ore) în timp ce un subiect își desfășoară activitățile de zi cu zi. Datele derivate din monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM) au adus contribuții importante la înțelegerea noastră a fiziopatologiei hipertensiunii și a complicațiilor acesteia, definirea tensiunii normale pe timp de zi și noapte, valoarea prognostică a TA ambulatorie și evaluarea terapiilor.

VARIAȚIA CIRCADIANĂ A TENSIUNII ARTERIALE

Variația circadiană a TA și asocierea acesteia cu evenimentele cardiovasculare, inclusiv atât infarctul miocardic, cât și accidentul vascular cerebral, sunt bine stabilite. [1-5] Tensiunea arterială urmează un model foarte reproductibil caracterizat prin: (1) o perioadă scăzută în timpul somnului; (2) o dimineață devreme, după trezire, care coincide cu trecerea de la somn la starea de veghe; și (3) o perioadă mai mare, susținută și mai variabilă după aceea. Dovezile pentru sincronizarea periodicității circadiane a TA cu ciclul somn-veghe provin și din observațiile efectuate la lucrătorii în schimburi. [6,7] De exemplu, o inversare completă și imediată a ritmului circadian TA are loc cu prima ocazie a unei sesiuni de schimburi de noapte. [6] Ca urmare a schimbării programelor de lucru (și a orelor de somn), tensiunea arterială sistolica de vârf (TAS) la lucrătorii de noapte este înregistrată la aproximativ 23:00, iar tensiunea arterială diastolică (DBP) atinge vârfurile la aproximativ 22:00 . [7] Munca în ture de noapte este, de asemenea, asociată cu o conversie de la un model de scufundare la un model fără scufundare în BP, care este inversat atunci când munca nocturnă este oprită. [8,9] Schimbul de noapte și modelele de rotație în schimburi au fost asociate cu o incidență crescută a sindromului metabolic, [10,11.] markeri inflamatori [12] și dislipidemie. [13]

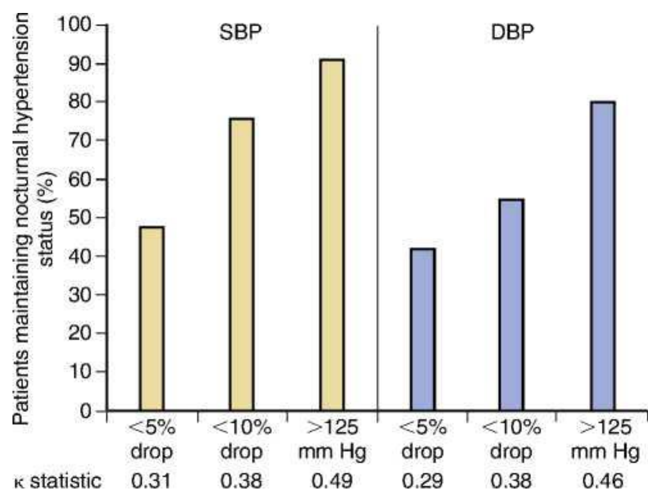
Importanța clinică a scăderii pe timp de noapte („Scăderea”) a tensiunii arteriale

Un model de scădere este caracterizat de reduceri ale TA pe timp de noapte de 10% până la 30% în raport cu perioada „veghe” și se găsește în mod constant la majoritatea persoanelor normotensive și hipertensive . Cu toate acestea, aproximativ 25% până la 35% dintre pacienții hipertensivi (și probabil o proporție mai mică dintre persoanele normotensive) nu prezintă această scădere a TA nocturnă. [14] În schimb, această populație exprimă o absență tocită sau totală a declinului TA nocturnă. Absența unei scăderi nocturne a TA variază în funcție de populația de pacienți și este mai răspândită la persoanele în vârstă, [15.] afro-americani, [16 ani] și femeile aflate în postmenopauză (în special femeile afro-americane). [17] Termenul „nondip pers” a fost inventat de O'Brien [18] pentru a descrie acei indivizi la care scăderea TA pe timp de noapte este mai mică de 10% din valoarea zilei; s-a constatat că astfel de persoane prezintă un risc crescut pentru

accident vascular cerebral. Există dovezi puternice că un model persistent de nondipping este asociat cu o implicare cardiacă mai pronunțată , în special cu hipertrofia ventriculară stângă (LVH). [19] S-a propus ca modelul de nondipping poate fi asociat cu ateroscleroza, [20] boli cardiovasculare și de rinichi. [21] De o relevanță deosebită este un studiu de cohortă mare de 8711 de pacienți care demonstrează că chiar și la persoanele normotensive, hipertensiunea nocturnă izolată prezice rezultate cardiovasculare. [22] Cu toate acestea, pacienții cu modele tocite de scufundare nocturnă aparțin frecvent categoriilor cu risc ridicat care au găsit rezultate; sunt adesea mai în vârstă, obezi, diabetici sau au boli cardiovasculare sau renale evidente. [23,24] Nondipping-ul confundă, de asemenea, riscul cardiovascular mai mare observat la afro-americani. [25-27] Chiar și printre pacienții cu hipertensiune arterială tratată , jumătate nu își scad în mod adecvat TA nocturnă. [28] După ajustarea pentru vârstă, sex și diabet, o reducere medie de 5 mm Hg a TA sistolică nocturnă este asociată cu o scădere cu 17% a riscului cardiovascular. [29]

În ciuda constatărilor clinice asociate cu lipsa scăderii TA în timpul somnului, validitatea unui prag proporțional arbitrar pentru a defini starea de scufundare a fost pusă la îndoială. [30] Reproductibilitatea scăderii TA pe timp de noapte în comparație cu valorile diurne a fost slabă în unele studii, [31,32.] deoarece calitatea somnului și profunzimea somnului pot influența gradul de scufundare. Mai degrabă decât o reducere proporțională a TA, o valoare absolută a TA poate fi mai potrivită pentru a defini hipertensiunea nocturnă. [21,30,33,34] Cu mulți ani în urmă, un grup de consens al Societății Americane de Hipertensiune a propus inițial o definiție a hipertensiunii nocturne ca fiind o TA medie pe timp de noapte mai mare de 125/80 mm Hg, [35.] bazat pe studii epidemiologice și transversale ale bolii organelor țintă la acel moment. Un comitet, organizat ulterior de Asociația Americană a Inimii, a sugerat utilizarea unei valori de 125/75 mm Hg. [36] Acest prag a fost coborât și mai mult de ghidurile de practică actualizate ale Societății Europene de Hipertensiune (ESH), care au considerat o TA pe timp de noapte mai mare de 120/70 mm Hg ca fiind anormală. [37,38]

În ultimul deceniu, examinarea datelor TA ambulatorie a stabilit reproductibilitatea unei definiții absolute a hipertensiunii arteriale nocturne în comparație cu scăderile proporționale. [30] Datele au fost extrase din înregistrări de înaltă calitate, de 24 de ore, obținute în timpul fazei de introducere cu placebo a unei serii de studii clinice efectuate pe pacienți hipertensivi diagnosticați conform standardului BP de birou. Pacienții cu hipertensiune arterială nocturnă au fost identificați folosind trei criterii diferite: cei cu o scădere mai mică de 5% a TA pe timpul nopții comparativ cu timpul zilei; cei cu o scădere mai mică de 10% în timpul nopții față de ziua; iar cei cu o TA medie nocturnă mai mare de 125/80 mm Hg. Analizele au confirmat că o TA medie pe timp de noapte mai mare de 125/80 mm Hg este mai reproductibilă decât celelalte două criterii. Aproximativ jumătate dintre pacienții identificați ca nondippers la prima evaluare ABPM au fost considerați nondippers la a doua evaluare efectuată după 4 până la 8 săptămâni. [30] Statutul dipper a fost mai mult



SMOCHIN. 11.1 Proporția de pacienți care mențin starea de hipertensiune arterială nocturnă (definită ca scădere <5%, scădere <10% sau o valoare absolută >125/80 mm Hg) după două ședințe de monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale de 24 de ore, la intervale de 4 până la 8 săptămâni. *κ* , acordul dintre seturile de date; *DBP*, tensiune arterială diastolică; *SBP*, tensiune arterială sistolica. *(Date de la White WB, Larocca GM. Îmbunătățirea utilității definiției hipertensiunii noc turnal prin utilizarea tensiunii arteriale absolute în somn, mai degrabă decât a proporției de „scădere".* Am J Cardiol. *2003;92:1439-1441.)*

reproductibil folosind criterii absolute pentru SBP mai degrabă decât criterii similare pentru DBP (Fig. 11.1) . Aceste constatări au sugerat că BP nocturnă absolută poate să fi oferit o abordare mai adecvată decât scăderile proporționale ale TA pentru evaluarea eficacității agenților antihipertensivi.

Importanța clinică a creșterii tensiunii arteriale devreme de dimineață

La majoritatea persoanelor care dorm noaptea, o creștere rapidă atât a TA, cât și a frecvenței cardiace are loc dimineața la trezire. În această perioadă a „tensiunii arteriale de dimineață devreme", există, de asemenea, o creștere a incidenței evenimentelor cardiovasculare, inclusiv infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Mulți factori non-hemodinamici, inclusiv vulnerabilitatea plăcii și coagulabilitatea crescută , contribuie la starea protrombotică dimineață devreme. [39] Studiile au arătat în mod constant că infarctul miocardic acut este mai răspândit între orele 6 dimineața și prânz decât în alte momente ale zilei sau nopții. [40] În plus, incidența hemoragiei subarahnoidiene, [41] accident vascular cerebral ischemic, [42] accident vascular cerebral hemoragic, [42,43] și atacuri ischemice tranzitorii [44] este cea mai mare în perioada dimineții după trezire.

Dovezile primare pentru o legătură între o creștere abruptă a TA și morbiditățile asociate cu hipertensiunea arterială provine dintr-un studiu efectuat pe pacienți vârstnici japonezi hipertensivi. [45] Folosind ABPM, creșterea tensiunii arteriale de dimineață devreme a fost definită ca diferența dintre TAS în timpul celor 2 ore după trezire minus cea mai scăzută TAS de somn. Cei 519 pacienți studiați au fost împărțiți în două grupe, în funcție de amploarea creșterii. În grupul de 53 de pacienți care au avut o creștere de 55 mm Hg sau mai mult (medie 69 mm Hg) la momentul inițial, a existat o incidență de 57% a infarctelor cerebrale tăcute, spre deosebire de doar 33% la restul pacienților a căror creștere medie a TAS a fost mai modestă de 29 mm Hg. În timpul perioadei de urmărire, care a durat în medie 41 de luni, 19% dintre pacienții cu o creștere a tensiunii arteriale mari la începutul dimineții au suferit un accident vascular cerebral, comparativ cu 7,3% dintre cei cu o creștere relativ mică. Controlul creșterii tensiunii arteriale devreme de dimineață a fost privit ca fiind o strategie importantă pentru prevenirea bolii vasculare la pacienții hipertensivi. Autorii au concluzionat că, în viitor, studiile randomizate mari ar trebui să investigheze capacitatea agenților antihipertensivi de a suprima creșterea tensiunii arteriale matinale. [45] Mai târziu, studii mai ample în populații mai diverse au expus un risc crescut de boală renală [46]

și chiar moartea [47] asociat cu o creștere a tensiunii arteriale matinale.

Cu toate acestea, o relație între creșterea tensiunii arteriale matinale și rezultatele cardiovasculare a fost controversată. [48,49] O creștere redusă a TA dimineață a fost asociată cu o tocire a modelului de scufundare și cu rezultate cardiovascolare mai proaste. [49] Important este că nu există date care să arate că inhibarea acestei creșteri farmacologice este de beneficiu specific pacienților. Abordarea logică a tratamentului ar fi prescrierea unui medicament antihipertensiv care este eficient timp de 24 de ore sau mai mult, pentru a oferi protecție organului țintă pe tot parcursul intervalului de dozare. Controlul TA de dimineață este o țintă terapeutică rezonabilă, dacă este asistată de utilizarea ABPM și a TA la domiciliu, precum și de sincronizarea adecvată a medicamentelor care oglindesc variația circadiană atât a renină-angiotensină, cât și a sistemului nervos simpatic.

VALOAREA PROGNOSTICĂ A TENSIUNII AMBULATORII

Datele atât din studii clinice prospective, cât și din studii bazate pe populație arată că TA ambulatorie prezice riscul pentru un eveniment cardiovascular, după ajustarea pentru TA convențională (de cabinet). Un studiu prospectiv acum istoric al lui Perloff și asociații [50] a stabilit că riscul cardiovascular a fost mai mare la pacienții cu TA ambulatorie diurnă mai mare decât la cei cu valoare diurnă mai mică, independent de valorile TA la cabinet . Studiile ulterioare bazate pe rezultate au arătat că TA ambulatorie este superioară măsurătorilor clinice convenționale ale TA în ceea ce privește prezicerea evenimentelor clinice adverse cardiovasculare. [4,5,29,50-57] Dintre acestea, două au considerat valoarea prognostică a TA ambulatorie în populația generală. [51,52] În ambele studii, după ajustarea pentru sex, vârstă, statutul de fumat, TA clinică inițială și tratamentul antihipertensiv, TA ambulatorie s-a dovedit a fi un predictor superior al decesului cardiovascular în comparație cu TA clinică. În plus, BP pe timp de noapte și TAS ambulatoriu au fost cei mai buni predictori ai decesului cardiovascular. Rezultate similare au fost observate, de asemenea, în studiul Dublin, care a urmărit peste 5000 de pacienți timp de 5 ani. [57]

În majoritatea studiilor, datele ambulatorie ale TA utilizate pentru a prezice obiectivele cardiovasculare au fost înregistrate la subiecții netratați care participau la studii clinice în timp ce au primit placebo în timpul fazei de predare. Absența datelor cu privire la valoarea prognostică a TA ambulatorie la pacienții cu hipertensiune arterială tratată a fost abordată în Studiul privind tensiunea arterială în cabinet versus ambulator. [55] Acest studiu a urmărit 1963 de pacienți pentru o perioadă mediană de 5 ani, timp în care 157 de pacienți au documentat noi evenimente cardiovasculare. După ajustarea în funcție de vârstă, sex, indice de masă corporală, utilizarea medicamentelor hipolipemiante și antecedente de evenimente cardiovasculare, valorile medii mai mari ale PAS și PAD în ambulator la 24 de ore au fost factori de risc independenți pentru noile evenimente cardiovasculare. Chiar și după ajustarea pentru TA clinică, TAS și DBP pe 24 de ore și în timpul zilei au prezis rezultatele. Pacienții cu o TAS medie ambulatorie pe 24 de ore mai mică de 135 mm Hg au avut un risc cardiovascular mai mare decât cei cu o valoare medie de 135 mm Hg sau mai mare. Acest lucru a fost valabil mai ales atunci când pacienții au fost clasificați în funcție de TA clinică.

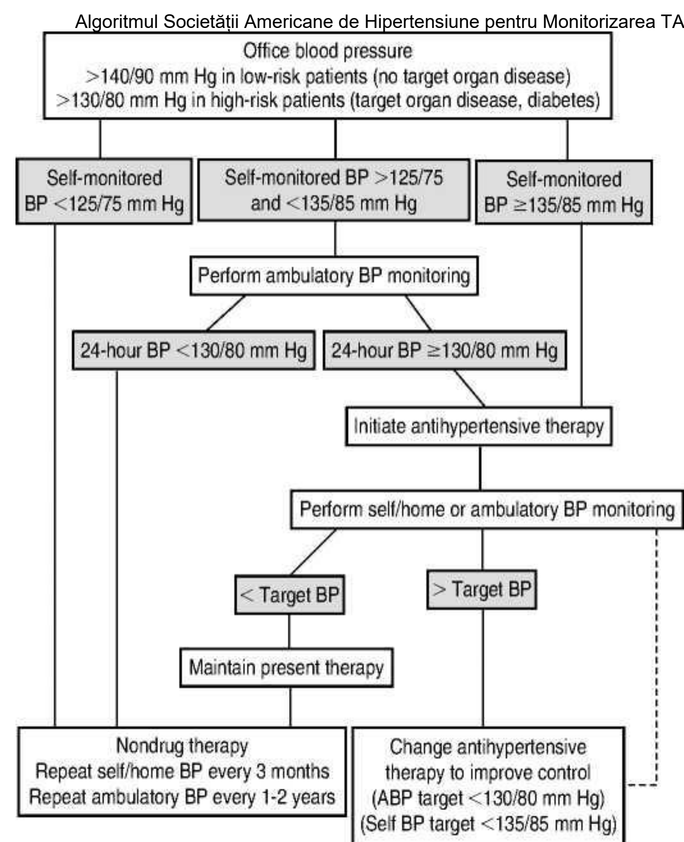
UTILIZAREA MONITORIZĂRII AMBULATORII A TENSIUNII ARTERIALE ÎN MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII

Diagnosticul de hipertensiune arterială și decizia de a începe tratamentul medicamentos se bazează în mod tradițional pe măsurătorile TA la birou. Studiile de cohortă prospective arată în mod clar că capacitățile de prognostic ale TA de birou sunt, totuși, inferioare TA ambulatorie. [58-60] Cel mai remarcabil, măsurătorile TA din clinică se corelează slab cu TA media ambulatorie pe 24 de ore, în special la bărbați atât înainte, cât și în timpul tratamentului antihipertensiv. [59] The

Registrul spaniol ABPM, care a încorporat 190.000 de dosare clinice ale persoanelor cu hipertensiune arterială, arată că utilizarea ABPM în practica clinică poate dubla ratele de control al hipertensiunii arteriale. [61] Concluziile studiului privind tensiunea arterială în cabinet și în ambulatoriu [55] iar registrul spaniol [61] sprijină utilizarea mai extinsă a ABPM în practica clinică. [61] ABPM are avantaje potențiale, dar utilizarea sa trebuie luată în considerare în raport cu costul echipamentului și al evaluării datelor, acoperirea slabă de asigurare în majoritatea țărilor, informațiile obținute, consultațiile suplimentare necesare și posibilele inconveniente pentru pacient. Un algoritm dezvoltat pentru utilizarea automonitorizării TA și ABPM poate ajuta la minimizarea utilizării excesive a ABPM, identificând în același timp pacienții care ar beneficia de terapia antihipertensivă (Fig. 11.2). [62]

Automonitorizarea TA poate restricționa utilizarea ABPM la acei pacienți la care există o mare diferență între măsurătorile clinice și valorile în afara clinicii. În mod ideal, pacienții ar trebui să își măsoare TA de două ori pe zi acasă și/sau la locul de muncă pe o perioadă de minim 1 săptămână. În 2015, pentru prima dată, Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA a recomandat utilizarea ABPM pentru a confirma diagnosticul de hipertensiune arterială la persoanele cu TA crescută la birou. [60] Centrul Național de Ghid Clinic din Regatul Unit a emis deja o recomandare similară în 2011 pentru a utiliza ABPM pentru a diagnostica hipertensiunea la orice persoană cu o tensiune arterială crescută la birou și, de asemenea, să ia în considerare utilizarea acesteia pentru monitorizarea terapeutică. [63] Alte societăți, inclusiv Organizația Mondială a Sănătății, [64] Societatea Britanică de Hipertensiune, [65] Asociația Americană a Inimii, [36] Societatea Americană de Hipertensiune, [66] și Societatea Europeană de Hipertensiune, [67] nu au recomandat utilizarea ABPM pentru a diagnostica hipertensiunea la toți pacienții, dar în multe cazuri

Algoritmul Societății Americane de Hipertensiune pentru Monitorizarea TA



SMOCHIN. 11.2 Rolul monitorizării ambulatorii și la domiciliu a tensiunii arteriale în practica clinică . *ABP,* tensiune arterială ambulatorie; *TA,* tensiunea arterială. *(Adaptat după Pickering TG, White WB. ASH Position Paper: When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring.* J Clin Hypertens [Greenwich]. *2008;10:850-856.)*

aceste grupuri nu au actualizări recente ale regulilor lor. În majoritatea ghidurilor, indicațiile pentru ABPM s-au limitat la: excluderea hipertensiunii cu haină albă, determinarea hipertensiunii rezistente, evaluarea hipotensiunii sau hipertensiunii episodice și evaluarea modelelor de scădere. Principalele impedimente în recomandarea ABPM pentru toți pacienții cu TA crescută au fost costurile, acoperirea și preocupările practice legate de achiziționarea și întreținerea dispozitivului. Recomandările recente ale Grupului operativ de servicii preventive din SUA [60] acum încurajează în mod clar practicienii de vârstă să privească dincolo de aceste dificultăți logistice și să dezvolte programe și protocoale pentru ca ABPM să fie diseminate mai mult în comunitățile hipertensiunii arteriale și cardiovasculare.

Impactul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale asupra progreselor în tratament

Pe lângă utilizarea sa în practica clinică de zi cu zi pentru identificarea pacienților cu risc, ABPM a devenit standardul de aur pentru evaluarea terapiei medicamentoase în studiile clinice. ABPM relevă diferențe importante între agenții antihipertensivi, mai ales în ceea ce privește durata de acțiune; Multe medicamente antihipertensive utilizate în mod obișnuit o dată pe zi au fost determinate să ofere un control suboptim la sfârșitul intervalului de dozare. [59] Având în vedere dozarea o dată pe zi și administrarea medicamentului dimineața pentru a încuraja aderarea pacientului la terapie, controlul incomplet al TA la sfârșitul intervalului de dozare ar putea coincide de fapt cu momentul cu cel mai mare risc de apariție a unui eveniment cardiovascular acut.

Pentru a ilustra utilitatea ABPM pentru a diferenția terapiile antihipertensive, am evaluat doi blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA): valsartan, un ARB cu un timp de înjumătățire de aproximativ 7 ore, față de telmisartan, un ARB cu un timp de înjumătățire de 24 de ore. Studiul a demonstrat că telmisartanul a oferit un control mai bun al TA la sfârșitul intervalului de administrare o dată pe zi. [68] Un beneficiu clar al ABPM în studiile clinice este reproductibilitatea sa îmbunătățită în comparație cu măsurătorile TA la birou; acest lucru duce la o precizie îmbunătățită în evaluarea efectelor medicamentelor și la un număr mai mic de subiecți, mai ales atunci când se fac comparații între două medicamente.

Analize ale datelor de tensiune arterială ambulatorie în studiile cu medicamente antihipertensive

Datele din studiile de TA în ambulatoriu în studiile de hipertensiune pot fi analizate în mai multe moduri. În ciuda numeroaselor încercări ale diferitelor comitete de pe tot globul, nu s-a ajuns niciodată la un consens cu privire la o singură metodă superioară de analiză pentru datele ABPM. Utilizarea mijloacelor de 24 de ore, a mijloacelor de zi și de noapte (sau, de preferință, a valorilor de trează și de somn), sarcinile TA (proporția valorilor peste o valoare limită în timpul stării de veghe [de obicei >140/90 mm Hg] sau somnul [de obicei >120/80 mm Hg] împărțită la numărul total de citiri ale TA), suprafața și netezirea unor tehnici proiectate pentru a elimina curba TA24. variabilitatea din analiza datelor brute BP sunt printre cele mai utilizate metode de analiză. [69,70]

Caracteristicile oricărei metode de analiză pentru datele TA ambulatorie ar trebui să includă ușurința statistică de calcul, relevanța clinică a măsurării și relația parametrului cu procesul de boală hipertensivă. Multe dintre aceste metode analitice îndeplinesc toate aceste criterii. De exemplu, TA medie pe 24 de ore rămâne un parametru important pentru evaluarea în studiile cu medicamente antihipertensive, deoarece pare a fi un predictor puternic al bolii hipertensive a organelor țintă, este ușor de calculat , utilizează toate datele ambulatorii ale TA și, după cum sa menționat anterior, este remarcabil de reproductibilă atât în studiile pe termen scurt, cât și pe termen lung. [71-73]

Sarcina TA a fost folosită ca metodă simplă de analiză în evaluarea efectelor medicamentelor antihipertensive. Sarcina BP a fost definită în laboratorul nostru ca procent de BP

depășind 140/90 mm Hg în timp ce pacientul este treaz, plus procentul de TA care depășește 120/80 mm Hg în timpul somnului. [74] Cu câțiva ani în urmă, am evaluat relația dintre această sarcină a TA și indicii organelor țintă cardiace la hipertensivii netratați anterior. La o încărcare DBP de 40%, prevalența LVH a fost de aproape 80%, dar sub o încărcare DBP de 40%, a fost doar aproximativ 8%. În schimb, TA de birou și chiar TA medie de 24 de ore nu au fost la fel de discriminatorii în prezicerea HVS la acest grup de pacienți netratați anterior. Astfel, la majoritatea pacienților hipertensivi în stadiul 1, s-ar dori o încărcare scăzută a TA (conservativ , <30%), în timpul tratamentului cu terapie medicamentoasă antihipertensivă.

În studiile în care populația de pacienți are un interval mai mare de TA, sarcina proporțională (sau procentuală) a TA devine inutilă. Deoarece limita superioară a sarcinii TA este de 100%, această valoare poate reprezenta un număr substanțial de indivizi cu intervale largi de hipertensiune în stadiul 2 ridicat. Pentru a depăși această problemă, am conceput o metodă de integrare a zonei de sub curba TA ambulatorie și de a lega valorile acesteia cu prezicerea indicilor hemodinamici la hipertensivii esențiali netratați. [75] Zonele de sub curba TA (AUC) au fost calculate separat pentru perioadele de veghe și somn și combinate pentru a forma zona de 24 de ore sub curba TA. Valorile pragului au fost utilizate pentru a calcula ASC, cum ar fi 135 sau 140 mm Hg sistolică în timpul treazului și 85 sau 90 mm Hg diastolică în timpul treazului. Valorile în timpul somnului au fost reduse la 115 și 120 mm Hg sistolică și 75 și 80 mm Hg diastolică . Această metodă a permis simplificarea procesării datelor și a îmbunătățit performanța de diagnosticare a ABPM.

Netezirea datelor TA ambulatorie poate fi utilizată pentru a ajuta la identificarea efectelor maxime și minime ale unui medicament antihipertensiv. [69] Gradul de variabilitate a curbei TA a unui individ poate fi mare din cauza activității mentale și fizice; astfel, evaluarea efectului antihipertensiv maxim al unui medicament cu acțiune scurtă sau intermediară poate fi dificilă. În afară de beneficiile asociate cu examinarea efectelor farmacodinamice ale noilor medicamente antihipertensive, datele și netezirea curbei pentru monitorizarea TA pe 24 de ore par să aibă o relevanță clinică mică. În plus, protocoalele de editare nu sunt uniforme în literatură, iar datele lipsă pot modifica echilibrul valorilor medii pentru perioade mai scurte de timp. Pentru a evita reducerea excesivă a datelor într-un studiu clinic, un expert în statistică a sugerat că netezirea datelor ar trebui efectuată pe profilurile TA individuale, mai degrabă decât pe mediile grupului. [76]

SITUAȚII UTILE PENTRU MONITORIZAREA AMBULATORĂ A TENSIUNII ARTERIALE ÎN PROCEDILE DE MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE

Utilitatea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în studiile de determinare a dozei

De la începutul anilor 1990, au fost efectuate numeroase studii cu ABPM pentru a evalua pe deplin eficacitatea unei game largi de doze de noi agenți antihipertensivi. Avantajul ABPM în studiile de stabilire a dozei este legat în parte de puterea statistică îmbunătățită de a arăta diferențe între grupurile de tratament în comparație cu presiunile clinice. Exemple sunt prezentate în secțiunea următoare.

Eprosartan

Pentru a determina răspunsul la doză a noului antagonist al receptorului de angiotensină II eprosartan în timpul fazei II de dezvoltare, medicamentul a fost studiat la doze de 100, 200, 300 și 400 mg pe zi (în doze divizate de două ori pe zi) utilizând ABPM. [77] În comparație cu placebo, doar doza zilnică de 400 mg a arătat reduceri semnificative în mod constant ale TA sistolică și diastolică ambulatorie. Aceste constatări au condus la utilizarea

doze mai mari în programul de dezvoltare clinică de fază III și un studiu mai amplu care utilizează 600 și 1200 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. [77] Modificările minime ale TA (ultimele 4 ore ale perioadei de administrare) față de valoarea inițială au fost semnificativ mai mari decât placebo pentru ambele doze de medicament, cu o tendință de reduceri mai mari la 1200 mg față de 600 mg o dată pe zi. La evaluarea modificărilor față de valoarea inițială utilizând TA clinică, diferențele pentru 1200 mg față de 600 mg o dată pe zi față de placebo nu au fost semnificative.

Eplerenonă

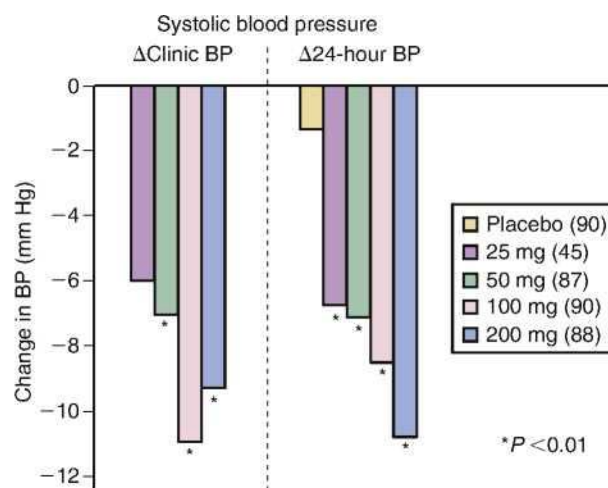
Eficacitatea unui nou antagonist selectiv al receptorului aldosteronului, eplerenona, a fost studiată la 417 pacienți cu hipertensiune arterială esențială folosind un design multicentric, randomizat, controlat cu placebo. [78] În acest studiu, medicamentul a fost evaluat folosind fie un regim de dozare o dată pe zi de 50, 100 sau 400 mg, fie un regim de dozare de două ori pe zi de 25, 50 sau 200 mg. TA clinică și ambulatorie au fost comparate atât cu valorile inițiale, cât și cu efectele placebo. După cum se arată în Fig. 11.3 , a existat o reducere legată de doză a TAS la nivelul minim atât pentru BP clinică, cât și pentru ambulatoriu (au fost observate rezultate similare pentru modificările DBP). Doza de două ori pe zi de eplerenonă a condus la reduceri mai mari ale TA în comparație cu regimul de dozare o dată pe zi , dar aceste diferențe nu au fost semnificative statistic.

Utilitatea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în studiile clinice comparative

ABPM a fost de mare ajutor în compararea medicamentelor antihipertensive, în special atunci când se evaluează durata lor de acțiune. Există numeroase exemple în literatura de specialitate care ilustrează acum acest beneficiu, inclusiv superioritatea TA ambulatorie față de TA clinică în evaluarea raportului minim la vârf al diferiților agenți. [69]

Comparații în cadrul aceleiași clase

Într-un studiu multicentric acum clasic, Neutel și asociații [70] a comparat beta-blocantele bisoprolol și atenolol la 606 pacienți care au utilizat atât TA clinică, cât și ambulatorie. În urma terapiei, BP în clinică a fost redusă cu 12/12 mm Hg de bisoprolol și 11/12 mm Hg de atenolol. Deși aceste modificări au fost semnificativ diferite față de valoarea inițială, ele nu au fost semnificativ diferite între medicamente. Spre deosebire de aceasta, TA sistolică și diastolică în timpul zilei (6:00 – 22:00) și ultimele 4 ore ale intervalului de dozare (6:00 – 22:00) au fost reduse într-o măsură semnificativ mai mare de bisoprolol decât de atenolol. Acest



SMOCHIN. 11.3 Modificări față de valoarea inițială în TA clinică și ambulatorie cu eplerenon. *(Date de la White WB, Carr AA, Krause S, et al. Evaluarea noului blocant selectiv al aldosteronului eplerenonă utilizând tensiunea arterială ambulatorie și clinică la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică.* Am J Cardiol. *2003;92:38-42.)*

constatarea a fost prezentă dacă evaluarea a fost făcută prin examinarea mediilor generale, a ariei de sub curbă sau a sarcinilor BP. Aceste date au demonstrat că, în ciuda faptului că nu există nicio diferență în TA de birou, bisoprololul a avut diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea și durata de acțiune în comparație cu atenolol atunci când a fost evaluat prin monitorizarea TA de 24 de ore.

Mai recent, eficacitatea antihipertensivă a antagoniștilor selectivi ai receptorilor angiotensinei II azilsartan medoxomil, valsartan și olmesartan medoxomil a fost comparată cu placebo într-un studiu randomizat, grup paralel, dublu-orb pe 1291 pacienți cu hipertensiune arterială în stadiile I și II. [71] După 2 până la 3 săptămâni de tratament cu placebo single-orb, pacienții au fost trimiși pentru a primi azilsartan medoxomil fie în doze de 40, fie 80 mg, valsartan 320 mg, olmesartan 40 mg sau placebo o dată pe zi. Pe baza măsurătorilor TAS ambulatorie, reducerile TAS au fost semnificativ mai mari cu azilsartan 80 mg pe zi, comparativ cu ambii alți blocanți ai receptorilor de angiotensină (Tabelul 11.1) . Capacitatea ABPM de a dezvălui modificări mici, dar semnificative din punct de vedere statistic, între grupurile de tratament este cel mai probabil legată de varianța mai scăzută care apare cu studiile repetate de TA ambulatorie, comparativ cu TA clinice repetate. [27,32,69]

Comparații ale medicamentelor din diferite clase

Într-un studiu realizat de Lacourcière și colegii de muncă [72] în Canada, telmisartanul blocant al receptorilor de angiotensină II (doze de 40 până la 120 mg o dată pe zi) a fost comparat cu antagonistul de calciu cu acțiune prelungită amlodipină (5 până la 10 mg o dată pe zi) într-un studiu clinic care a utilizat MAPA de 24 de ore la momentul inițial și după 12 săptămâni de tratament dublu-orb. Deși acești agenți au timpi de înjumătățire plasmatică similare (>24 ore), ei au mecanisme de acțiune complet diferite. Acest lucru are relevanță deoarece se știe că, pe măsură ce tensiunea arterială și ritmul cardiac scad în timpul somnului, activitatea reninei plasmatice crește treptat. Dimineața, la trezire, sistemul nervos simpatic este activat, ceea ce mărește secreția de renină din aparatul juxtaglomerular din rinichi . Astfel, sistemul renină-angiotensină-aldosteron este activat în continuare dimineața devreme la trezire, crescând contribuția angiotensinei la creșterea post-trezire a TA. [79]

Atât amlodipina, cât și telmisartanul au scăzut TA clinică în - proporții similare la sfârșitul perioadei de administrare. [72] Cu toate acestea, reducerile TA diastolică ambulatorie cu telmisartan au fost mai mari decât cele cu amlodipină în timpul nopții, precum și în ultimele 4 ore ale intervalului de dozare. În plus, ratele de control ambulator al TA (TA diastolică de 24 de ore <85 mm Hg) au fost mai mari după tratamentul cu telmisartan (71%) decât după amlodipină (55%). Astfel aceste constatări servesc

ca date suplimentare care demonstrează capacitatea îmbunătățită a ABPM de a discerne modificări farmacodinamice între două medicamente cu profiluri farmacocinetice relativ similare.

Utilizarea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale pentru a evalua efectele agenților cronoterapeutici

În general, cronoterapicele încearcă să potrivească efectele unui medicament cu momentul în care boala este tratată sau prevenită. [77,78,80] În cazul hipertensiunii arteriale și al bolii coronariene, acest lucru este relevant din punct de vedere clinic deoarece TA și ritmul cardiac au ritmuri circadiene distincte, reproductibile. La majoritatea oamenilor , TA și ritmul cardiac sunt cele mai scăzute în timpul somnului și cele mai ridicate în timpul zilei, în special în primele ore ale dimineții după trezire. Majoritatea bolilor cardiovasculare, inclusiv infarctul miocardian, angina pectorală, ischemia miocardică, accidentul vascular cerebral, moartea cardiovasculară și fibrilația atrială au modele circadiene care sunt toate caracterizate de cele mai mari incidențe în primele ore ale dimineții. [40,80]

Momentul de administrare a medicamentelor

Abordarea tratamentului cronoterapeutic al hipertensiunii arteriale și al anginei pectorale diferă de tratamentele „homeostatice” convenționale care furnizează medicamente pentru a obține un efect constant, indiferent de ritmul circadian al TA. Mai mulți autori au făcut încercări de a modifica efectele medicamentelor convenționale prin dozarea acestora înainte de somn față de la trezire. [81-89] Într-unul dintre aceste studii [86] ABPM și actigrafia au fost utilizate pentru a evalua prospectiv efectul timpului de administrare a antihipertensivelor la peste 2000 de pacienți. Subiecții cărora li sa administrat medicație la culcare au prezentat valori medii semnificativ mai scăzute ale TA în timpul somnului, o prevalență redusă a nondip ping (34% față de 62%; $p <$ 0,001) și o prevalență mai mare a TA ambulatorie controlate (62% față de 53%; $p <$ 0,001). După o urmărire mediană de 5,6 ani, subiecții cărora li s-a administrat unul sau mai multe medicamente antihipertensive la culcare au prezentat un risc relativ semnificativ mai scăzut de evenimente cardiovasculare totale decât cei cărora li s-a administrat un medicament antihipertensiv dimineața (odds ratio, 0,39; interval de încredere [IC] 95%, 0,29-0,5% față de un număr mai mic de evenimente (1817); $p <$ 0,001). Aceste date sugerează că administrarea nocturnă a medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale , în comparație cu terapia convențională antihipertensiva matinală , poate reduce morbiditatea cardiovasculară. Un alt studiu mare din Spania, studiul MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares), a randomizat 2156 de subiecți fie să-și ia toate medicamentele antihipertensive la trezire, fie să ia cel puțin unul dintre

TABLE 11.1 Changes From Baseline in 24-Hour Mean Ambulatory Systolic Blood Pressure on Angiotensin Receptor Blockers Dosed Once Daily

	PLACEBO n = 134	AZILSARTAN 40 MG n = 237	AZILSARTAN 80 MG n = 229	VALSARTAN 320 MG n = 234	OLMESARTAN 40 MG N = 254
Baseline SBP, mmHg (SEM)	144.3 (0.9)	144.4 (0.6)	144.6 (0.7)	146.3 (0.7)	144.4 (0.6)
Change from baseline, mmHg (SEM)	-0.3 (0.9)	-13.4 (0.7)	-14.5 (0.7)	-10.2 (0.7)	-12.0 (0.7)
Mean difference vs. placebo (95% CI)		-13.2 (-15.5, -10.9)	-14.3 (-16.5, -12.0)	-10.0 (-12.2, -7.7)	-11.7 (-14.0, -9.5)
p value vs. placebo		<0.001[a]	<0.001[a]	<0.001[a]	<0.001[a]
Mean difference vs. olmesartan (95% CI)		-1.4 (-3.3, 0.5)	-2.5 (-4.4, -0.6)		
p value vs. olmesartan		0.14	0.009[a]		
Mean difference vs. valsartan (95% CI)		-3.5 (-5.1, -1.3)	-4.3 (-6.3, -2.4)		
p value vs. valsartan		<0.001[a]	<0.001[a]		

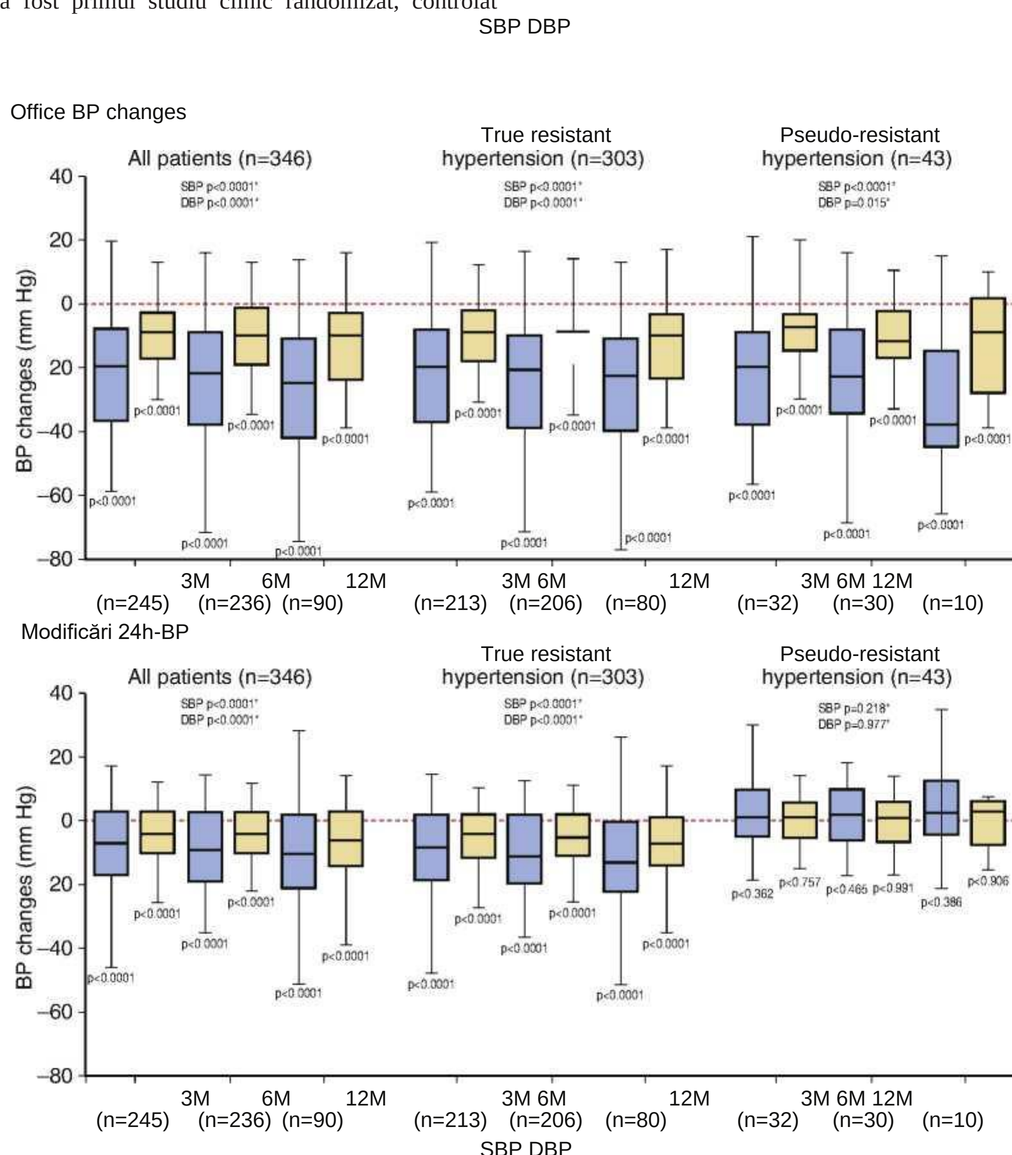
[a]Indicates significant difference at $p < 0.05$ level; values are expressed as least-squares mean from baseline and standard error of the mean (SEM).
CI, Confidence interval; *SBP,* systolic blood pressure.
(Data from White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension*. 2011;57:413-420.)*

ei la culcare. [86] S-a constatat că grupul care ia cel puțin un medicament la culcare a avut o îmbunătățire a controlului tensiunii arteriale ambulatorie, a modelului de scădere și a profilului de risc cardiovascular la o urmărire mediană de 5,6 ani.

Utilizarea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în studiile de terapie cu dispozitive

În ultimul deceniu, dispozitivele de denervare simpatică renală au fost dezvoltate pentru a trata hipertensiunea arterială severă, greu de controlat, rezistentă la medicamente. Au fost concepute mai multe dispozitive și proceduri tehnice pentru a elimina nervii simpatici care alimentează arterele renale folosind catetere cu radiofrecvență, scăzând astfel creșterea TA mediată de catecolamine . [90,91] La început, studiile clinice neorb și nerandomizate au arătat reduceri remarcabile ale TA sistolică la cabinet asociate cu această terapie și au creat un mare entuziasm pentru domeniu. Cu toate acestea, modificările ambulatorii ale TA după denervarea renală au fost mai puțin de o treime din cele observate folosind măsurătorile TA la 3 și 6 luni, probabil din cauza înlăturării părtinirii observatorului. [90,91] SIMPLICITATEA HTN-3 [92] studiu a fost primul studiu clinic randomizat, controlat simulator și orb, folosind un cateter de ablație a nervului renal. Studiul a evaluat efectele denervației renale la 535 de pacienți cu hipertensiune severă pe o medie a cinci medicamente antihipertensive care utilizează TA sistolică ambulatorie la un moment de timp de 6 luni. Rezultatele studiului nu au demonstrat o diferență semnificativă statistic în [92] ambulatoriu sau nocturnă [93] TA sistolice între grupele denervare și de simulare. Discrepanța dintre studiile cu etichetă deschisă și studiile randomizate în orb sunt complexe și pot fi cauzate de designul studiului, cateterul în sine și modificările comportamentului pacientului în timpul studiului. În plus, rezultatele pentru TA ambulatorie au fost destul de conforme cu constatările pentru măsurătorile TA din clinică din SYMPLICITY HTN-3. [90]

Într-o metaanaliză a 346 de subiecți care au suferit denervare renală din studiile din registrul german, [90] s-a constatat că denervarea renală a scăzut semnificativ TA ambulatorie la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă adevărată, dar nu și la cei cu hipertensiune pseudorezistentă (TA sistolica medie pe 24 de ore a fost <130 mm Hg). După cum este descris în Fig. 11.4 , această diferență de răspuns între aceste două grupuri nu a putut fi detectată



SMOCHIN. 11.4 Modificări ale tensiunii arteriale la 3, 6 și 12 luni după denervarea renală, determinate de măsurătorile de la cabinet și monitorizarea ambulatorie 24 de ore. *DBP,* tensiune arterială diastolică ;
SBP, tensiune arterială sistolica. Mustații se întind de la 5-a la 95-a percentile. * Valoarea *p* calculată folosind modele liniare cu efecte mixte comparând momentul specificat cu valorile inițiale *(Date de la Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE și colab. Modificări ale tensiunii arteriale ambulatorii după denervarea simpatică renală la pacienții cu hipertensiune rezistentă. Circulație . 2013;128:132-140).*

bazat exclusiv pe biroul BP. Aceste constatări evidențiază importanța caracterizării amănunțite a participanților la studiu înainte de randomizarea în studiile clinice.

CONCLUZII

Datele generate de ABPM au stabilit că, chiar și după ajustarea pentru factorii de risc cardiac bine cunoscuți, există o creștere progresivă a riscului de morbiditate și mortalitate cardiovasculară cu TA crescute pe 24 de ore, pe timp de zi și pe timp de noapte. Studiile din Baza de date internațională de monitorizare ambulatorie și rezultate cardiovasculare (IDACO) au arătat importanța creșterii tensiunii arteriale dimineața devreme asupra implicării organelor țintă hipertensive, precum și a - evenimentelor cardiovasculare. Tehnica de măsurare ambulatorie a TA a fost adoptată pe scară largă pentru a identifica opțiuni terapeutice eficiente care asigură controlul TA pe tot intervalul de dozare.

În cadrul asistenței medicale primare, contribuția ABPM la gestionarea pacienților cu hipertensiune arterială este din ce în ce mai recunoscută. Deși această tehnologie a fost considerată „experimentală" pentru o perioadă foarte lungă de timp între anii 1980 și 2000, acest lucru s-a schimbat în Statele Unite cu o acoperire de asigurare îmbunătățită pentru efectuarea ABPM la anumiți pacienți și sprijin pentru utilizarea sa la anumite subgrupuri de pacienți hipertensivi de către un număr de grupuri de consens, inclusiv Comitetul Național Comun pentru Prevenire, Detectare și Evaluare a Tensiunii arteriale; Consiliul pentru cercetarea hipertensiunii arteriale al Asociației Americane a Inimii; și Societatea Americană de Hipertensiune. Monitorizarea ambulatorie a TA este acum standardul de aur recunoscut pentru evaluarea TA crescută la birou de către US Preventive Services Task Force [60] și Centrul Național de Ghid Clinic din Regatul Unit. [63]

Referințe

1. WB alb. Variația circadiană a tensiunii arteriale: relevanță clinică și implicații pentru cronoterapie cardiovasculară. *Monitor de presă de sânge* . 1997;2:47-51.
2. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Valoarea prognostică a măsurătorilor ambulatorii ale tensiunii arteriale: analize suplimentare. *J Hipertens. Supl* . 1989;7:S3-S10.
3. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C. Tensiunea arterială ambulatorie pentru stratificarea riscului cardiovascular. *Circulația* . 2007;115:2091-2093.
4. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Tensiunea arterială ambulatorie. Un predictor independent de prognostic în hipertensiunea arterială esențială. *Hipertensiune arterială* . 1994;24:793-801.
5. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicția riscului cardiovascular folosind tensiunea arterială convențională versus ambulatorie la pacienții în vârstă cu hipertensiune arterială sistolice. Hipertensiunea sistolică în Europa Investigatorii studiului. *JAMA* . 1999;282:539-546.
6. Sundberg S, Kohvakka A, Gordin A. Inversarea rapidă a ritmului circadian al tensiunii arteriale la lucrătorii în schimburi. *J Hipertens* . 1988;6:393-396.
7. Sternberg H, Rosenthal T, Shamiss A, Green M. Altered circadian rhythm of blood pressure in shift worker. *J Hum Hipertens* . 1995;9:349-953.
8. Kitamura T, Onishi K, Dohi K, et al. Ritmul circadian al tensiunii arteriale este transformat dintr-un model de scufundare într-un model fără scufundare la lucrătorii în schimburi cu hipertensiune arterială. *J Hum Hipertens* . 2002;16:193-197.
9. Lo SH, Liau CS, Hwang JS, Wang JD. Schimbări dinamice ale tensiunii arteriale și recuperare în cadrul diferitelor schimburi de muncă la femeile tinere. *Sunt J hipertens* . 2008;21:759-764.
10. Lajoie P, Aronson KJ, Day A, Tranmer J. Un studiu transversal al muncii în schimburi, calității somnului și riscului cardiometabolic la angajații de sex feminin din spital. *BMJ deschis* . 2015;5:e007327.
11. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* . 2009;38:848-854.
12. Sookoian S, Gemma C, Fernandez Gianotti T, et al. Efectele muncii în schimburi rotative asupra biomarkerilor sindromului metabolic și inflamației. *J Intern Med* . 2007;261:285-292.
13. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Există o asociere între munca în ture și apariția unui sindrom metabolic? Rezultatele unui studiu bazat pe populație de 27.485 de persoane. *Occup Environ Med* . 2001;58:747-752.
14. White WB, Mansoor GA, Tendler BE, Anwar YA. Epidemiologia tensiunii arteriale nocturne, determinanți și efectele terapiei antihipertensive. *Monitor de presă de sânge* . 1998;3:43-51.
15. Di Iorio A, Marini E, Lupinetti M, Zito M, Abate G. Blood pressure rhythm and prevalence of vascular events in hypertensive subjects. *Vârsta Îmbătrânire* . 1999;28:23-28.
16. Muntner P, Lewis CE, Diaz KM, et al. Diferențele rasiale în măsurile anormale de monitorizare a tensiunii arteriale ambulatorii: Rezultatele studiului de dezvoltare a riscului arterei coronariene la adulții tineri (CARDIA). *Sunt J hipertens* . 2015;28:640-648.
17. Sherwood A, Thurston R, Steffen P, Blumenthal JA, Waugh RA, Hinderliter AL. Scăderea tensiunii arteriale pe timp de noapte la femeile aflate în postmenopauză. *Sunt J hipertens* . 2001;14:749-754.
18. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* . 1988;2:397.
19. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertro phy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* . 2010;8:781-792.
20. Vasunta RL, Kesaniemi YA, Ylitalo A, Ukkola O. Nondipping pattern and carotid athero scleroz in a middle-aged population: OPERA Study. *Sunt J hipertens* . 2012;25:60-66.
21. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Hipertensiune arterială nocturnă sau nondipping: care este mai bine asociat cu profilul de risc cardiovascular ? *Sunt J hipertens* . 2014;27:680-687.
22. Fan HQ, Li Y, Thijs L și colab. Valoarea prognostică a hipertensiunii izolate nocturne la măsurarea ambulatorie la 8711 indivizi din 10 populații. *J Hipertens* . 2010;28:2036-2045.
23. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, et al. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat: o analiză transversală a unei baze de date de 20.000 de pacienți din Spania. *J Hipertens* . 2007;25:977-984.
24. de la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, Banegas JR, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Variația tensiunii arteriale diurne, categorii de risc și tratament antihipertensiv. *Hipertens Res* . 2010;33:767-771.
25. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *New Engl J Med* . 2006;354:2368-2374.
26. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Lezarea organelor țintă și modelul de non-dipping definit de două sesiuni de monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi esențiali diagnosticați recent. *J Hipertens* . 2001;19:1539-1545.
27. Verdecchia P. Valoarea prognostică a tensiunii arteriale ambulatorie: dovezi actuale și implicații clinice. *Hipertensiune arterială* . 2000;35:844-851.
28. de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalența și factorii asociați cu modelele circadiane de tensiune arterială la pacienții hipertensivi. *Hipertensiune arterială* . 2009;53:466-472.
29. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Scăderea tensiunii arteriale în timpul somnului determinată de monitorizarea ambulatorie reduce riscul cardiovascular. *J Am Coll Cardiol* . 2011;58:1165-1173.
30. White WB, Larocca GM. Îmbunătățirea utilității definiției hipertensiunii nocturne prin utilizarea tensiunii arteriale absolute în somn, mai degrabă decât a proporției de „scădere". *Am J Cardiol* . 2003;92:1439-1441.
31. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, et al. Reproductibilitatea limitată a variației circadiene a tensiunii arteriale dippers și nondippers. *Sunt J hipertens* . 1998;11:403-409.
32. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproductibilitatea și valoarea clinică a hipotensiunii nocturne : dovezi prospective din studiul SAMPLE. Studiu privind monitorizarea ambulatorie a presiunii și evaluarea lisinoprilului. *J Hipertens* . 1998;16:733-738.
33. AndroulakisE, Papageorgiou N, Chatzistamatiou E, Kallikazaros I, Stefanadis C, Tousoulis D. Îmbunătățirea detectării leziunilor preclinice de organe în hipertensiunea nou diagnosticată: hipertensiune nocturnă versus model fără scufundare. *J Hum Hipertens* . 2015;29:689-695.
34. Perez-Lloret S, Toblli JE, Cardinali DP, Malateste JC, Milei J. Hipertensiunea nocturnă definită de limitele de cut-off fixe este un predictor mai bun al hipertrofiei ventriculare stângi decât non-dipping. *Int J Cardiol* . 2008;127:387-389.
35. Pickering T. Recomandări pentru utilizarea monitorizării la domiciliu (auto) și ambulatoriu a tensiunii arteriale. Grupul ad-hoc al Societății Americane de Hipertensiune. *Sunt J hipertens* . 1996;9:1-11.
36. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale de experiment: partea 1: măsurarea tensiunii arteriale la oameni: o declarație pentru profesioniștii de la Subcomitetul de educație profesională și publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale. *Circulația* . 2005;111:697-716.
37. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. Document de poziție al Societății Europene de Hipertensiune privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2013;31:1731-1768.
38. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. Ghid de practică al Societății Europene de Hipertensiune pentru monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2014;32:1359-1366.
39. Kario K, White WB. Hipertensiunea arterială dimineață devreme: ce contribuie la evaluarea generală a riscului cardiovascular? *JASH* . 2008;2:397-402.
40. WB alb. Risc cardiovascular și intervenție terapeutică pentru creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace dimineața devreme. *Monitor de presă de sânge* . 2001;6:63-72.
41. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of accident vascular cerebral: Oxfordshire community stroke project. *BMJ* . 1992;304:155-157.
42. Elliott WJ. Variația circadiană a momentului declanșării accidentului vascular cerebral: o meta-analiză. *Accident vascular cerebral* . 1998;29:992-996.
43. Casetta I, Granieri E, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian variability in hemorhagic stroke. *JAMA* . 2002;287:1266-1267.
44. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, et al. Aspecte cronobiologice ale bolilor cerebrovasculare acute. *Acta Neurol Scand* . 1993;87:482-487.
45. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Creșterea de dimineață a tensiunii arteriale ca predictor al bolii cerebrovasculare silențioase și clinice la hipertensivii vârstnici: un studiu prospectiv. *Circulația* . 2003;107:1401-1406.
46. Turak O, Afsar B, Siriopol D, et al. Creșterea tensiunii arteriale de dimineață ca un predictor al dezvoltării bolii cronice de rinichi. *J Clin Hypertens (Greenwich, Connecticut)* . 2016;18:444-448.
47. Amodeo C, Guimaraes GG, Picotti JC, et al. Creșterea tensiunii arteriale dimineața este asociată cu decesul la pacienții hipertensivi. *Monitor de presă de sânge* . 2014;19:199-202.
48. Bombelli M, Fodri D, Toso E, et al. Relația dintre creșterea tensiunii arteriale de dimineață, variabilitatea tensiunii arteriale pe 24 de ore și rezultatele cardiovasculare la o populație albă. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:943-950.
49. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Scăderea zi-noapte și creșterea tensiunii arteriale la dimineața devreme în hipertensiune arterială: implicații prognostice. *Hipertensiune arterială* . 2012;60:34-42.
50. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. Valoarea prognostică a tensiunii arteriale ambulatorii. *JAMA* . 1983;249:2792.
51. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Răspunsul la terapia antihipertensivă la pacienții în vârstă cu hipertensiune sistolică susținută și nesusținută. Investigatorii studiului hipertensiunii sistolice în Europa (Syst-Eur). *Circulația* . 2000;102:1139-1144.
52. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, et al. Puterea predictivă de screening a tensiunii arteriale, a tensiunii arteriale ambulatorie și a tensiunii arteriale măsurate la domiciliu pentru mortalitatea generală și cardiovasculară: o observație prospectivă într-o cohortă din Ohasama, nordul Japoniei. *Monitor de presă de sânge* . 1996;1:251-254.
53. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Predicția morbidității și mortalității coronariene și cerebrovasculare prin monitorizarea ambulatorie continuă a tensiunii arteriale în hipertensiunea esențială. *Circulația* . 1999;100:1071-1076.
54. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Valoarea prognostică a monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în hipertensiunea refractară: un studiu prospectiv. *Hipertensiune arterială* . 1998;31:712-718.
55. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Valoarea prognostică a înregistrărilor tensiunii arteriale ambulatorii la pacienții cu hipertensiune arterială tratată. *New Engl J Med* . 2003;348:2407-2415.
56. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Valoarea prognostică a tensiunii arteriale ambulatorie și la domiciliu în comparație cu tensiunea arterială la birou în populația generală: rezultate de urmărire din studiul Presssioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA). *Circulația* . 2005;111:1777-1783.
57. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superioritatea măsurării tensiunii arteriale în ambulatoriu față de clinică în prezicerea mortalității: studiul de rezultat Dublin. *Hipertensiune arterială* . 2005;46:156-161.
58. WB alb. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în practica clinică. *New Engl J Med* . 2003;348:2377-2378.
59. Neutel JM. Importanța controlului tensiunii arteriale 24 de ore. *Monitor de presă de sânge* . 2001;6:9-16.

60. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Precizia diagnostică și predictivă a metodelor de screening a tensiunii arteriale cu luarea în considerare a intervalelor de reevaluare: o revizuire sistematică pentru Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA. *Ann Intern Med* . 2015;162:192-204.
61. Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în practica clinică zilnică - experiența registrului ABPM spaniol . *Eur J Clin Invest* . 2016;46:92-98.
62. Pickering TG, White WB. Document de poziție ASH: monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu și ambulator . Când și cum să utilizați monitorizarea individuală (acasă) și ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Clin Hypertens (Greenwich, Connecticut)* . 2008;10:850-855.
63. Hipertensiune arterială: managementul clinic al hipertensiunii primare la adulți: actualizare a ghidurilor clinice 18 și 34. Londra: Centrul național de ghiduri clinice; 2011.
64. 1999 Organizația Mondială a Sănătății-Societatea Internațională de Hipertensiune Ghid pentru Managementul Hipertensiunii. Subcomitetul de orientări. *J Hipertens* . 1999;17:151-183.
65. Williams B, Poulter NR, Brown MJ și colab. Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale: raport al celui de-al patrulea grup de lucru al Societății Britanice de Hipertensiune, 2004-BHS IV. *J Hum Hipertens* . 2004;18:139-185.
66. Pickering TG, White WB, Giles TD și colab. Când și cum să utilizați monitorizarea individuală (acasă) și ambulatorie a tensiunii arteriale. *JASH* . 2010;4:56-61.
67. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hipertens* . 2013;31:1281-1357.
68. Bakris G. Comparația dintre telmisartan și valsartan în tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate folosind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Clin Hypertens (Greenwich, Connecticut)* . 2002;4:26-31.
69. White WB, Malha L. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în studiile clinice de medicamente și dispozitive. În: WB White, ed. *Monitorizarea tensiunii arteriale în medicina și terapie cardiovasculară* . a 3-a ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2016:371-394.
70. Neutel JM, Smith DH, Ram CV și colab. Aplicarea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în diferențierea agenților antihipertensivi. *Am J Med* . 1993;94:181-187.
71. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Efectele blocantului receptorilor de angiotensină azilsartan medoxomil față de olmesartan și valsartan asupra tensiunii arteriale ambulatorie și clinice la pacienții cu hipertensiune arterială în stadiile 1 și 2. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:413-420.
72. Lacourciere Y, Lenis J, Orchard R, et al. O comparație a eficacității și duratei de acțiune a blocanților receptorilor angiotensinei II telmisartan și amlodipină. *Monitor de presă de sânge* . 1998;3:295-302.
73. WB alb. O abordare cronoterapeutică a managementului hipertensiunii arteriale. *Sunt J hipertens* . 1996;9:29s-33s.
74. WB alb. Sarcina tensiunii arteriale și efectele organelor țintă la pacienții cu hipertensiune esențială . *J Hypertens Suppl* . 1991;9:S39-41.
75. White WB, Lund-Johansen P, Weiss S, Omvik P, Indurkhya N. Relațiile dintre măsurătorile ocazionale și ambulatorii ale tensiunii arteriale și hemodinamica centrală în hipertensiunea umană esențială. *J Hipertens* . 1994;12:1075-1081.
76. Dickson D, Hasford J. Măsurarea tensiunii arteriale la 24 de ore în studiile de medicamente antihipertensive : cerințele de date și metodele de analiză. *Stat Med* . 1992;11:2147-2158.
77. White WB, Anwar YA, Mansoor GA, Sica DA. Evaluarea efectelor eprosartanului asupra tensiunii arteriale la 24 de ore la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică. *Sunt J hipertens* . 2001;14:1248-1255.
78. White WB, Carr AA, Krause S, Jordan R, Roniker B, Oigman W. Evaluarea noului blocant selectiv de aldosteron eplerenone folosind tensiunea arterială ambulatorie și clinică la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică. *Am J Cardiol* . 2003;92:38-42.
79. Larochelle P. Variația circadiană a tensiunii arteriale: dipper sau nondipper. *J Clin Hypertens (Greenwich, Connecticut)* . 2002;4:3-8.
80. Deedwania PC, Nelson JR. Fiziopatologia ischemiei miocardice silențioase în timpul vieții de zi cu zi. Evaluare hemodinamică prin monitorizare electrocardiografică și simultană a tensiunii arteriale. *Circulația* . 1990;82:1296-1304.
81. Palatini P, Racioppa A, Raule G, Zaninotto M, Penzo M, Pessina AC. Efectul momentului de administrare asupra activității plasmatice inhibitoare a ECA și efectului antihipertensiv al quinaprilului. *Clin Pharmacol Ther* . 1992;52:378-383.
82. Mengden T, Binswanger B, Gruene S. Dinamica complianței medicamentului și controlul tensiunii arteriale la 24 de ore de amlodipină o dată pe zi dimineața față de seara. *J Hipertens* . 1992;10:S136-S142.
83. Lemmer B. Efecte diferențiale ale medicamentelor antihipertensive asupra ritmului circadian al tensiunii arteriale din punct de vedere cronobiologic. *Monitor de presă de sânge* . 1996;1:161-169.
84. White WB, Mansoor GA, Pickering TG, et al. Efecte diferențiate ale dozării de dimineață și seara a nisoldipinei ER asupra tensiunii arteriale circadiane și a ritmului cardiac. *Sunt J hipertens* . 1999;12:806-814.
85. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Comparația efectelor asupra tensiunii arteriale ambulatorie ale trezirii versus administrarea de torasemid la culcare în hipertensiunea esențială . *Chronobiol Int* . 2008;25:950-970.
86. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influența timpului circadian al tratamentului hipertensiunii asupra riscului cardiovascular: rezultatele studiului MAPEC. *Chronobiol Int* . 2010;27:1629-1651.
87. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fontao MJ, Fernandez JR. Cronoterapia cu combinație valsartan/hidroclorotiazidă în hipertensiune arterială esențială: control îmbunătățit al tensiunii arteriale în timpul somnului cu dozarea la culcare. *Chronobiol Int* . 2011;28:601-610.
88. Hermida RC, Rios MT, Crespo JJ, et al. Regimul de tratament al medicamentelor pentru hipertensiune afectează semnificativ tensiunea arterială ambulatorie și caracteristicile clinice ale pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă. *Chronobiol Int* . 2013;30:192-206.
89. Moya A, Crespo JJ, Ayala DE, et al. Efectele timpului din zi al tratamentului hipertensiunii arteriale asupra tensiunii arteriale ambulatorie și a caracteristicilor clinice ale pacienților cu diabet zaharat de tip 2. *Chronobiol Int* . 2013;30:116-131.
90. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Tensiunea arterială ambulatorie se modifică după denervarea simpatică renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Circulația* . 2013;128:132-140.
91. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, și colab. Denervarea simpatică renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: un studiu de cohortă multicentric privind siguranța și dovada principiului. *Lancet* . 2009;373:1275-1281.
92. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Denervarea renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: rațiunea și designul studiului SYMPLICITY HTN-3. *Clin Cardiol* . 2012;35:528-535.
93. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impactul denervației renale asupra tensiunii arteriale ambulatorie de 24 de ore: rezultate din SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* . 2014;64:1071-1078.

12 Hipertensiune arterială cu blană albă și mascată



Gianfranco Parati și Juan Eugenio Ochoa

În mod tradițional, identificarea și gestionarea hipertensiunii s-a bazat pe măsurătorile tensiunii arteriale (TA) la birou. Cu toate acestea, după introducerea metodelor de evaluare a valorilor TA în condiții de viață de zi cu zi, fie prin monitorizarea ambulatorie a TA 24 de ore (ABPM) fie prin monitorizarea TA la domiciliu (HBPM), a existat o conștientizare tot mai mare cu privire la discrepanțe substanțiale dintre informațiile despre TA furnizate de aceste metodologii „TA în afara biroului" și măsurătorile TA la birou convenționale (OBP). Acest lucru a condus la identificarea a patru fenotipuri specifice de hipertensiune arterială, caracterizate prin acord sau dezacord variabil între OBP și TA în afara cabinetului: (1) normotensiune (SN) „adevărată" sau „susținută" atunci când atât TA la birou, cât și în afara cabinetului sunt în limitele normale definite în prezent; (2) hipertensiune arterială (HS) „susținută", atunci când atât TA la birou cât și în afara cabinetului sunt peste limitele normale; (3) hipertensiune arterială „cu haină albă" (HCH), definită și ca „hipertensiune arterială izolată de birou", atunci când TA la birou este crescută, dar nivelurile TA în afara cabinetului sunt în limite normale; și (4) hipertensiune arterială „mascată" (HM), când la cabinet este normal, dar valorile TA din afara cabinetului sunt crescute. WCH și MH au fost de ani de zile subiect de dezbatere, cu privire la semnificația lor clinică reală. Cu toate acestea, studii observaționale și metaanalize recente [1,2] au indicat că ambele aceste fenotipuri BP, în comparație cu normotensiunea reală sau susținută, sunt asociate cu un anumit impact negativ asupra prognosticului cardiovascular, care în cazul MH poate fi într-adevăr foarte similar cu cel al SH. Cu toate acestea, în practica clinică, aceste afecțiuni au fost adesea tratate destul de simplist, ignorând problemele importante asociate cu identificarea și gestionarea lor.

În prima sa parte, acest capitol va aborda semnificația clinică și abordarea diagnostică și terapeutică inițială a hipertensiunii cu haină albă și mascata la subiecții netratați. Deoarece aceste discrepanțe între TA la cabinet și în afara cabinetului pot continua să fie prezente chiar și după inițierea tratamentului antihipertensiv, a doua parte a acestui capitol va aborda persistența unei OBP crescute combinată cu TA normală în afara cabinetului în timpul tratamentului (așa-numita hipertensiune „rezistentă la blană albă"), precum și starea caracterizată prin persistența TAO combinată cu hipertensiune arterială normală (combinată cu hipertensiune arterială). hipertensiune „mascată necontrolată") la pacienții hipertensivi tratați.

HIPERTENSIUNEA BLATĂ ALBĂ ȘI HIPERTENSIUNEA MASCATĂ LA PERSOANE NETRATATE

Definiţie

Hipertensiune cu blană albă

Creșterea TA asociată cu reacția de alertare în timpul vizitei medicale, așa-numitul „efect de blană albă" (WCE) [3,4] reprezintă o problemă majoră asociată cu măsurarea convențională a TA, deoarece poate duce la supraestimarea nivelurilor inițiale ale TA. Ca o consecință a acestui fapt, va exista un număr semnificativ de subiecți cu valori crescute ale TA în cabinet, dar cu niveluri persistente normale ale TA în afara cabinetului (o afecțiune definită ca hipertensiune „cu haină albă", WCH sau hipertensiune „izolată de birou"). [3,5,6] În mod tradițional, WCH a fost definită ca niveluri de TA măsurate în cabinet în mod persistent egale sau mai mari de 140 mm Hg pentru sistemul sis tolic și/sau 90 mm Hg pentru diastolic, asociate cu persistente

valori normale ale TA în afara cabinetului fie la monitorizarea ambulatorie, fie la domiciliu. [7] Deoarece nivelurile TA sunt diferite în timpul zilei și nopții, iar TA poate fi crescută în oricare dintre aceste perioade sau pe parcursul celor 24 de ore, definiția normalității în nivelurile TA în afara biroului trebuie să ia în considerare întreaga perioadă de înregistrare a TA. Ca recunoaștere a acestui fapt, precum și a relevanței prognostice predominante a nivelurilor tensiunii arteriale pe timp de noapte față de alte componente ale ABPM, ghidurile actuale ale Societății Europene de Hipertensiune/Societatea Europeană de Cardiologie (ESH/ESC) pentru hipertensiune [8] și ghidurile ABPM au extins definiția WCH, necesitând normalitate în valorile TA ambulatorie în timpul fiecărei zile (adică, <135/85 mm Hg); 24 de ore (adică, <130/80 mm Hg) și noaptea (adică, <120/70 mm Hg) și, de asemenea, normalitatea nivelurilor medii ale TA la domiciliu (adică, <135/85 mm Hg) atunci când această metodologie este utilizată [9-11] (Fig. 12.1 și Tabelul 12.1).

Hipertensiune Mascată

Afecțiunea caracterizată prin valori normale ale TA la cabinet, dar crescute în afara cabinetului, a fost definită ca hipertensiune mascată . Pentru diagnosticul său, TA convențională în cabinet este considerată normală dacă este mai mică de 140/90 mm Hg. Cu toate acestea, atunci când se definește înălțimea TA în afara cabinetului, conform ghidurilor recente, [10,11] acum este considerat nepotrivit excluderea TA nocturnă și concentrarea numai asupra nivelurilor TA în timpul zilei, așa cum sa făcut în trecut. Într-adevăr, hipertensiunea mascată ar putea fi atribuită nu numai nivelurilor crescute ale TA în timpul zilei, ci și hipertensiunii izolate nocturne, care caracterizează 7% dintre persoanele hipertensive și în prezent poate fi diagnosticată doar cu ABPM 24 de ore. Definiția hipertensiunii mascate a fost astfel extinsă pentru a include creșterea nivelurilor TA ambulatorie fie în timpul zilei (adică, ≥ 135/85 mm Hg), și/sau 24 de ore (adică, ≥ 130/80 mm Hg) și/sau noaptea (adică, ≥ 120/70 mm Hg); și/sau creșterea nivelurilor medii ale TA la domiciliu (adică 135/85 mm Hg) (vezi Fig. 12.1 și Tabelul 12.1) .

Deși, în prezent, ABPM este considerată metoda standard pentru estimarea TA în afara biroului, [12] și pentru evaluarea controlului TA din viața de zi cu zi la pacienții hipertensivi tratați, [8,10,13.] nu este ușor disponibil peste tot și necesită personal instruit din clinică și - echipamente și software specializate pentru analiza sa. [9] În schimb, HBPM ar putea fi utilizat cu ușurință în mod obișnuit, așa cum este recomandat de ghidurile ESH recente. [9] Într-adevăr, atunci când sunt efectuate în mod regulat și urmând protocoale standardizate, [9] Măsurile repetate ale TA obținute de către pacienți la domiciliu oferă posibilitatea de a evalua cu acuratețe și frecvent TA în afara cabinetului nu numai pe parcursul unei singure zile, ci și pe mai multe zile, săptămâni sau luni într-un cadru obișnuit de viață, oferind astfel o evaluare fiabilă nu numai a gradului, ci și a consistenței controlului TA în timp. [9]

În plus, studii recente au indicat că HBPM este aproape la fel de fiabil ca ABPM în identificarea WCH și MH [14-16] deși oferă mai degrabă informații complementare decât superioare cu privire la BP în afara biroului în comparație cu ABPM. Pe baza avantajelor sale incontestabile, precum și pe valoarea predictivă a valorilor HTA peste informațiile furnizate de OBP, ghidurile actuale pentru hipertensiune arterială recomandă utilizarea extensivă a HBPM nu numai pentru abordarea diagnostică inițială a hipertensiunii arteriale, ci și și mai precis, pentru urmărirea pe termen lung a pacienților hipertensivi tratați [8,9,17.] precum și o metodă suplimentară utilă pentru

(140/90 mm Hg)

Birou normal BP Casă înaltă sau TA ambulatorie **Mascat hipertensiune arterială**	*Înalt birou BP Casă înaltă sau TA ambulatorie* **Susținut hipertensiune arterială**
Birou normal BP Casa normala sau TA ambulatorie **Susținut normotensiune**	*Înalt birou BP Casa normala sau TA ambulatorie* **Haina albă hipertensiune arterială**

Biroul BP

A. AI tratat subiecte

Biroul BP

(140/90 mm Hg)

TA normală la birou. TA ridicată acasă sau ambulatorie **Control fals al TA (hipertensiune arterială rezistentă mascată/necontrolată)**	*High office BP High acasă sau Ambulator BP* **Hipertensiune arterială adevărată rezistentă/necontrolată**
TA normală la birou TA normală acasă sau ambulatorie **Adevărat control al TA**	*BP la birou înalt BP la domiciliu sau ambulatoriu* **Hipertensiune arterială fals rezistentă/necontrolată (hipertensiune arterială rezistentă la blană albă/necontrolată)**

135/85 pentru ACASA și ABP de zi; 130/80 pentru 24 de ore ABP; 120/70 pentru ABP pe timp de noapte

B. pacienți hipertensivi TRATAȚI

SMOCHIN. 12.1 Clasificarea pacienților pe baza comparației nivelurilor convenționale ale tensiunii arteriale ambulatorie (PAA) la cabinet și la domiciliu, separat la persoanele netratate (A) și la pacienții hipertensivi tratați (B). Valori prag de referință pentru nivelurile ABP în timpul zilei (adică, 135/85 mm Hg); 24 de ore (adică, 130/80 mm Hg) și noaptea (adică, 120/70 mm Hg) și pentru nivelurile medii ale TA la domiciliu (adică, 135/85 mm Hg) sunt furnizate conform recomandărilor recente din O'Brien E, Parati G, Stergiou G și colab. Documentul de poziție al Societății Europene a Hipertensiunii privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens.* 2013;31:1731-1768 and Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. Ghidurile de practică ale Societății Europene de Hipertensiune pentru monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens.* 2014;32:1359-1366.

TABELUL 12.1 Definirea criteriilor pentru hipertensiunea cu haină albă și mascata

cu haină albă hipertensiune arterială	netratate cu tensiune arterială crescută la cabinet **(sau izolat ≥** 140/90 mm Hg [a] și cabinet de sânge ambulatoriu 24 de ore **)** măsurarea tensiunii <130/80 mm Hg și treaz măsurarea tensiunii arteriale în ambulatoriu <135/85 mm Hg și măsurarea somnului <120/70 mm Hg sau tensiunea arterială la domiciliu <135/85 mm Hg
Mascat hipertensiune arterială	Persoane netratate cu TA de birou <140/90 mm Hg și ABP pe 24 de ore ≥ 130/80 mm Hg și/sau ABP în stare de veghe ≥ 135/85 mm Hg și/sau ABP în somn ≥ 120/70 mm Hg [b] sau TA la domiciliu ≥ 135/85 mm Hg
Mascat necontrolată hipertensiune arterială	Persoane tratate cu TA de birou <140/90 mm Hg și pe 24 de ore ≥ 130/80 mm Hg și/sau ABP în stare de veghe ≥ 135/85 mm Hg și/sau ABP în somn ≥ 120/70 mm Hg [b] sau TA la domiciliu ≥ 135/85 mm Hg

Diagnosticele necesită confirmare prin repetarea monitorizării ambulatorie a tensiunii arteriale sau a tensiunii arteriale la domiciliu în decurs de 3-6 luni, în funcție de riscul cardiovascular total al individului.

[a] Valorile ambulatorii ale tensiunii arteriale obținute în clinică în timpul primei sau ultimei ore a unei înregistrări de 24 de ore pot reflecta, de asemenea, parțial efectul de blană albă.

[b] Pacienți cu TA la birou <140/90 mm Hg, TA 24-h <130/80 mm Hg, TA trează <135/85 mm Hg, dar TA în somn ≥ 120/70 mm Hg ar trebui definită ca având „Hipertensiune Nocturnă Izolată", pentru a fi considerată o formă de hipertensiune mascată.

(Adaptat de la O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens *. 2013;31:1731-1768.)*

ABP, tensiune arterială ambulatorie; *TA,* tensiunea arterială.

evaluarea WCH și MH. Valorile de prag propuse în prezent pentru definirea WCH și MH pe baza acestei metodologii sunt prezentate în Tabelul 12.1 . [8,10] De notat, valorile limită ale TA de 135/85 mm Hg sau mai mari pentru diagnosticarea hipertensiunii se referă atât la ABPM în timpul zilei, cât și la valorile medii automăsurate ale TA obținute prin HBPM.

În special, un raport al studiului Presssioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni, (studiul PAMELA) în care diagnosticul inițial de WCH (identificat ca TA de birou ≥ 140/90 mm Hg cu o medie a TA la 24 de ore <125/79 mm Hg sau TA la domiciliu <132/82 a fost evaluat cu rezultate similare la 10 mm Hg) capacitatea HBPM și ABPM de a identifica WCH, hipertensiunea susținută, normotensiunea adevărată și hipertensiunea mascata , chiar dacă un procent substanțial de subiecți, sa schimbat de la o categorie la alta, inclusiv progresia de la normotensiune, WCH sau MH la hipertensiune susținută (hipertensiune adevărată) (Fig. 12.2) .

Totuși, așa cum sa menționat anterior, deși HBPM împărtășește multe dintre avantajele ABPM, rezultând mai rentabil pentru diagnosticarea WCH și MH, nu poate fi considerată ca un substitut, ci mai degrabă o completare a ABPM, deoarece aceste metode sunt susceptibile de a prelua diferite momente ale comportamentului BP în viața de zi cu zi a subiectului. [8,10]

Prevalența

Hipertensiune cu blană albă

WCH sau hipertensiunea de birou izolată (IOH) s-a dovedit a fi un fenomen destul de comun, reproductibil în mod rezonabil atunci când este studiat în mod corespunzător cu măsurători OBP împreună cu ABPM sau HBPM din viața reală. [18] Prevalența raportată în literatură pentru WCH este destul de variabilă în diferite studii, variind de la mai puțin de 10% [19] la mai mult de 60% [20] cu mai multe valori intermediare. [10,21,22] După dovezile din mai multe studii populaționale și metaanalizele acestora [19,23-25] susținând o valoare de prag egală sau mai mare de 135/85 mm Hg pentru a defini hipertensiunea cu TA medie ambulatorie în timpul zilei, frecvența WCH a fost raportată că variază de la 9% la 16% în populația generală (medie 13%) și de la 25% la 46% (media aproximativ 32%) printre subiecții hipertensivi definiți.

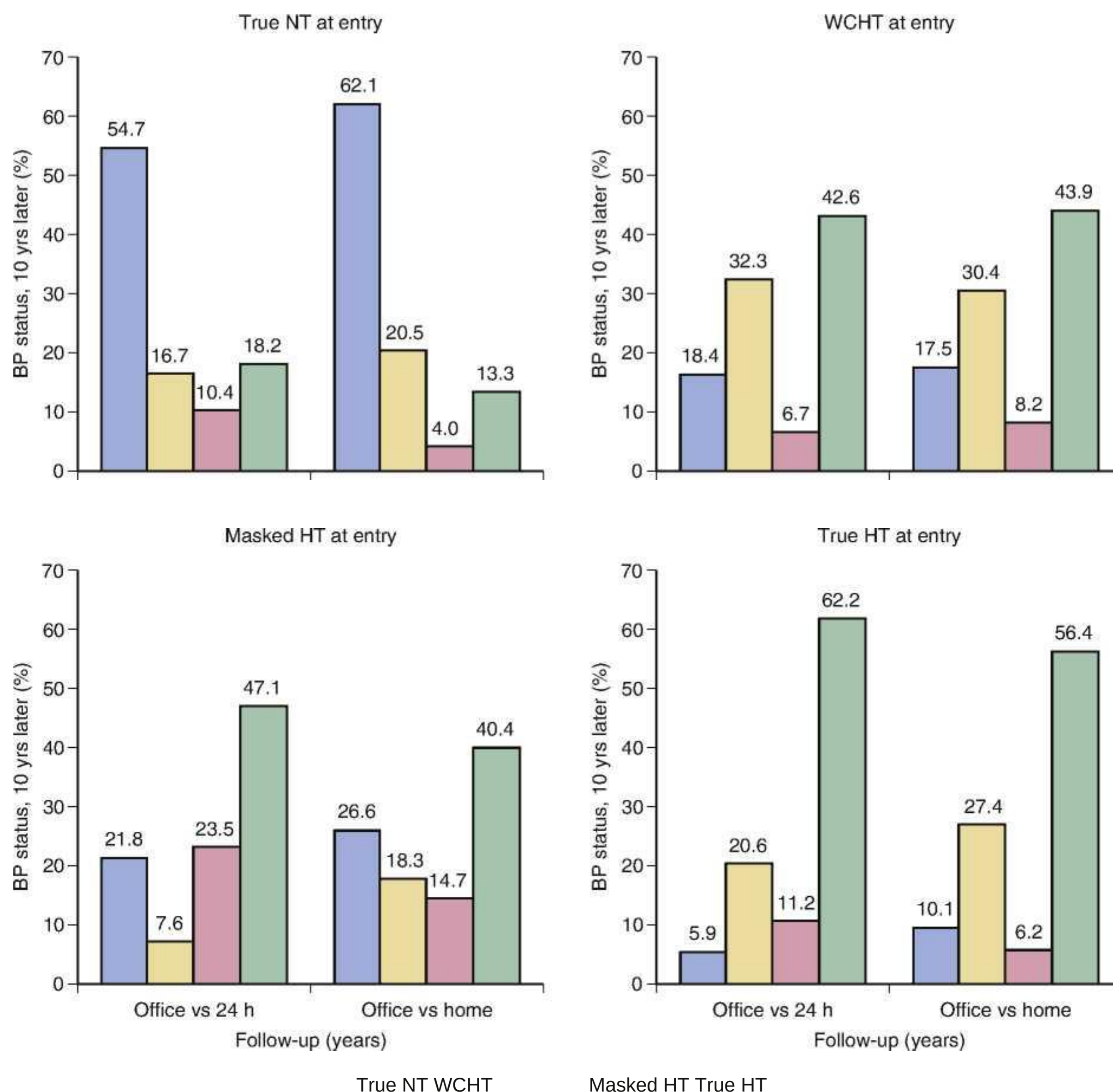


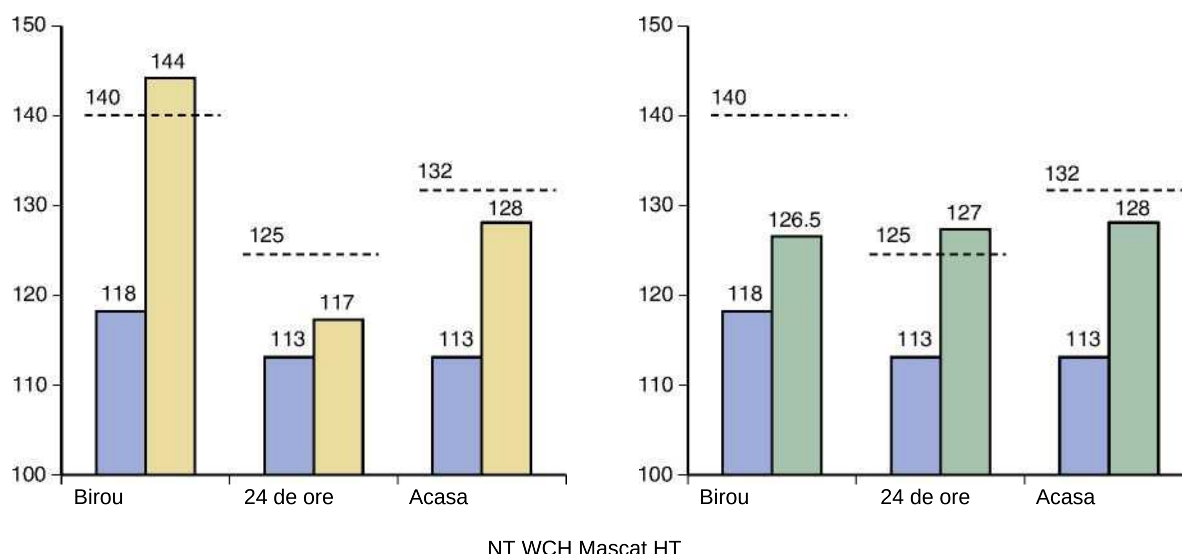
FIG. 12.2 Mean percent changes in blood pressure status among normotension (NT), white-coat hypertension (WCHT), and masked hypertension (MHT) over the 10-year period of the study. Data referring to true hypertension (true HT) are shown for comparison. *(From Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension.* Hypertension. *2009;54:226-232.)*

pe OBP. [2,10,19,21,22] S-a demonstrat că frecvența WCH crește în prezența anumitor caracteristici clinice, cum ar fi TA sistolică (S) de birou în intervalul 140 până la 159 mmHg sau TA diastolică (D) în intervalul 90 până la 99 mm Hg [6,26-29] ; sex feminin; creșterea vârstei [de 30 de ani] ; statutul de nefumător; hipertensiune arterială cu diagnostic recent; număr limitat de măsurători ale TA în cabinetul medicului; și masă ventriculară stângă normală la ecocardiografie. [3,22,31] Trebuie subliniat faptul că, în ciuda faptului că au TA la domiciliu și ambulatoriu în limite „normale", subiecții cu WCH au totuși niveluri de TA în afara cabinetului ușor mai mari decât martorii normotensivi [32] (Fig. 12.3) .

Hipertensiune Mascată

În general, prevalența hipertensiunii mascate în populația generală variază de la 8,5% la 16,6% și poate crește până la 30,4% în populațiile cu TA clinică normală ridicată. Variabilitatea estimărilor de prevalență este atribuită definiției eterogene a hipertensiunii mascate și diferențelor dintre caracteristicile populațiilor investigate în cadrul studiilor. În baza de date internațională privind tensiunea arterială ambulatorie în relație cu rezultatele cardiovasculare (IDACO)

studiu, prevalența MH a fost de 44,5% în rândul pacienților de vârstă mijlocie și vârstnici (vârsta medie, 64 de ani). [33] Un raport ulterior al IDACO a arătat o prevalență pentru MH de 18,8% în rândul subiecților dintr-o populație nediabetică și de 29,3% în rândul pacienților diabetici normotensivi. [34] Hipertensiunea mascata este mai probabil sa apara la pacientii varstnici de sex masculin cu variabilitate crescuta a TA, [35] la care o reducere marcată a OBP imediat după o masă copioasă poate contribui la un diagnostic de MH [36] ; la subiecții care suferă de stres mental la locul de muncă sau acasă (adică, TA crește la niveluri hipertensive în timpul orelor de lucru cu TA normală în momentul măsurătorilor convenționale de birou) [37,38] ; la fumători, [39] susținând în continuare o observație anterioară a grupului nostru conform căreia fumatul unei țigări poate crește TA în ambulatoriu peste 15 minute [40] ; în cazul consumului excesiv de alcool [41] ; la persoanele obezi sedentare care se caracterizează printr-o toleranță slabă la efort în timpul - activităților din timpul zilei, în timp ce adesea prezintă valori normale ale TA în timpul repausului în cabinetul medicului [42,43] ; prezența factorilor de risc metabolici [44] sau diabet zaharat [34] ; în boala cronică de rinichi [45] ; în asociere cu timpul de somn scurt sau apnee obstructivă în somn [46] si cu alte conditii



NT WCH Mascat HT

H ipertensiune albă B M a întrebat HIPERTENSIUNE arterială

SMOCHIN. 12.3 A, Valorile de la birou, acasă și ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) pe 24 de ore la subiecții cu hipertensiune arterială cu haină albă (HCH) față de subiecții normotensivi (NT) sau B, la pacienții cu hipertensiune arterială mascată (HT mascat) față de subiecții NT. Datele sunt afișate ca mijloace. Liniile întrerupte indică nivelurile normale de referință ale tensiunii arteriale (TA) pentru fiecare tehnică de măsurare a TA. Deși au TA normală la domiciliu și ambulatoriu, subiecții cu WCH au totuși niveluri de TA în afara cabinetului ușor mai mari decât martorii normotensivi. *(Modificat de la Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Risc pe termen lung de mortalitate asociat cu creșterea selectivă și combinată a tensiunii arteriale la birou, acasă și ambulatoriu.* Hipertensiune arterială. *2006;47:846-853.)*

SAU **WCHT**

NT adevărat

(BP la birou / 24 de ore sau BP acasă)

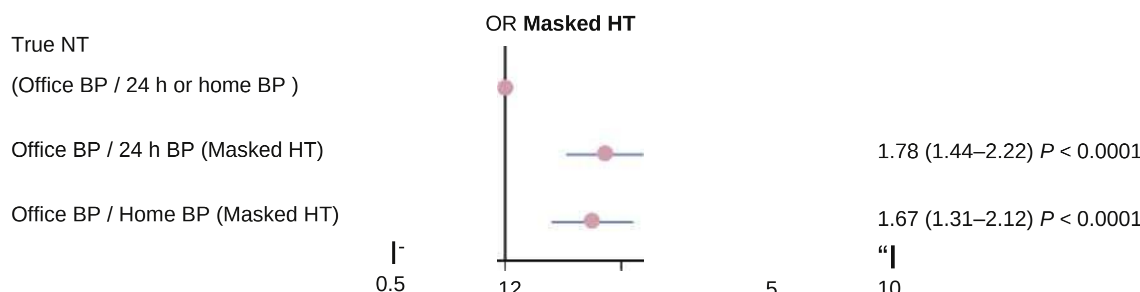
TA la birou / TA 24 h (WCHT) 2,51 (1,79–3,54) *P* < 0,0001

BP la birou / BP acasă (WCHT) 3,81 (2,57–5,64) *P* < 0,0001

eu ------ ----------1 -------------------1 ------- 1

0,5 12 510

SMOCHIN. 12.4 Ratele de șanse ajustate în funcție de vârstă și sex la zece ani de hipertensiune susținută de nou-apariție în hipertensiunea cu haină albă și hipertensiunea mascata



versus normotensiunea adevărată la intrare. *(De la Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Risc pe termen lung de hipertensiune susținută în hipertensiune cu haină albă sau cu hipertensiune mascată.* Hipertensiune. *2009;54:226-232.)*

caracterizat prin hipertensiune arterială nocturnă izolată, nondip ping sau tipare de TA nocturnă în creștere ori de câte ori aceste modele sunt asociate cu valorile normale convenționale ale TA de birou. [47,48]

Semnificație clinică

Hipertensiune cu blană albă

Studiile asupra populației au indicat că, în comparație cu normotensiunea adevărată, WCH poate crește riscul de a dezvolta - hipertensiune arterială susținută [15,49.] conducând la a considera această afecțiune ca o stare prehipertensivă [50] (Fig. 12.4).

Mai mult decât atât, în comparație cu normotensiunea susținută, s-a demonstrat că pacienții cu WCH prezintă o prevalență/severitate mai mare a modificărilor în metabolismul glucozei și lipidelor. (glucoza din sange, colesterolul seric, glucoza a jeun alterata sau diabet zaharat etc.), deși mai puțin decât la pacienții cu hipertensiune arterială reală, ceea ce face ca profilul general de risc cardiovascular al acestei afecțiuni să fie nefavorabil în comparație cu adevărata fracție normotensivă a populației [32] (Fig. 12.5) .

De asemenea, au fost furnizate dovezi că, în comparație cu - normotensiunea susținută, WCH este asociată cu un risc crescut de dezvoltare și progresie a leziunilor renale, cerebrale, vasculare și de organe cardiace (adică creșterea indicelui de masă a ventriculului stâng [LV] și a grosimii carotidei intima-media). [51-53] În plus, majoritatea studiilor populației (deși nu toate) [33] iar metaanalizele lor au indicat, de asemenea, că WCH este asociată cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară în comparație cu normotensiunea reală, deși

un astfel de risc rămâne.

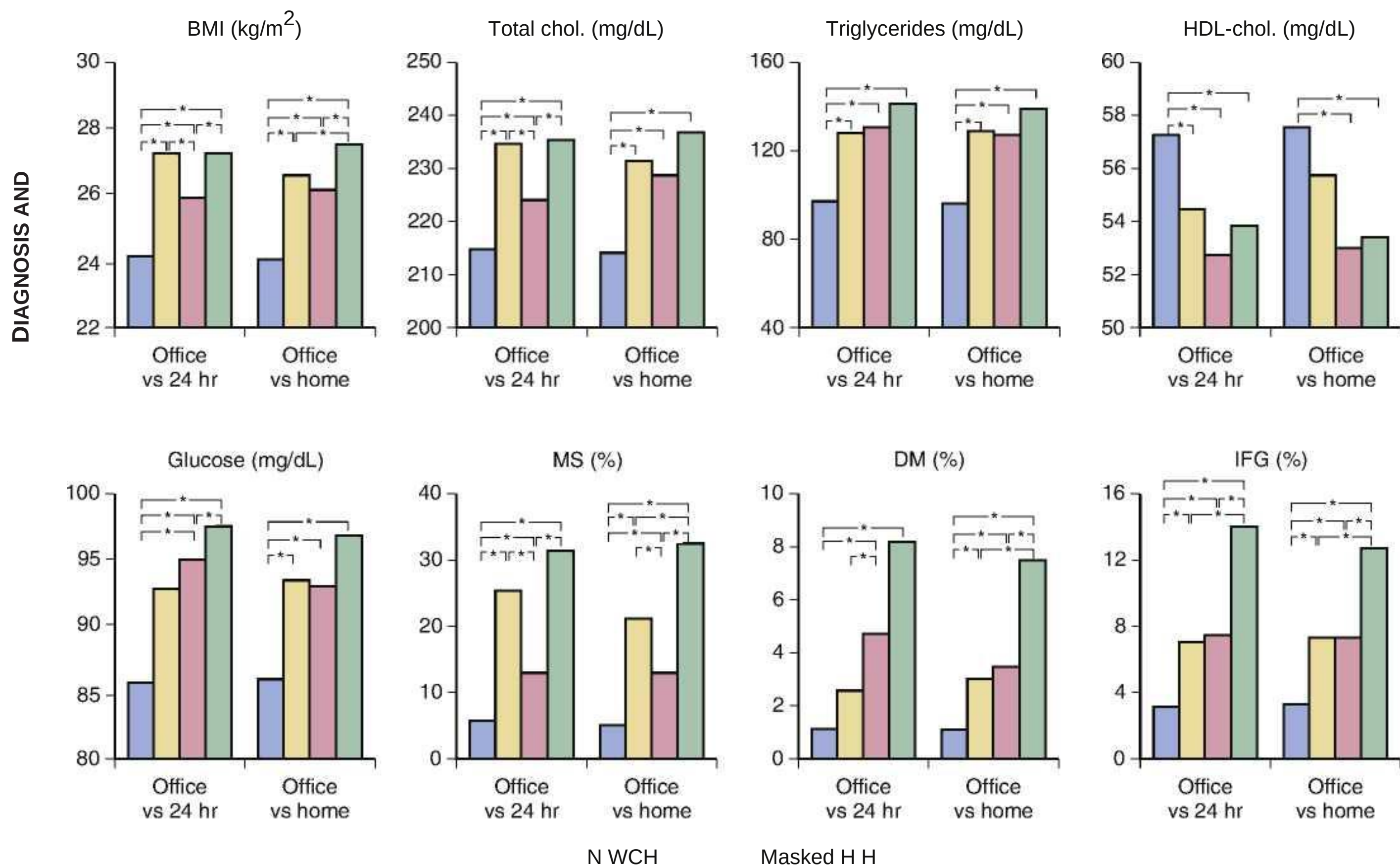


FIG. 12.5 Anthropometric and metabolic variables in normotensive subjects and in patients with white-coat and masked hypertension. Groups are classified according to office versus 24 hour and office versus home blood pressure (BP) differences. *Asterisks* refer to the statistical significance to between-group differences (*, $p < 0.05$). *H,* Hypertension; *Masked HT,* masked hypertension; *WCH,* white-coat hypertension. *(Modified from Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure.* Hypertension. *2006;47:846-853.)*

mai mic decât cel al MH și hipertensiunea susținută [1,2,32,54-63] (Fig. 12.6). Astfel, pe fondul dovezilor rezumate mai sus, ideea că WCH este o afecțiune inocentă din punct de vedere clinic care ar trebui considerată ca nefiind diferită substanțial de normotensiunea adevărată, nu poate fi susținută.

Hipertensiune Mascată

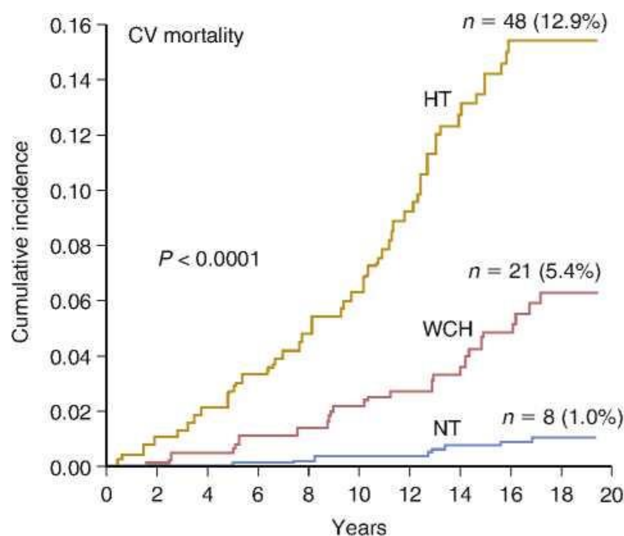
Dovezile din studiile de cohortă mari au demonstrat că MH este asociată cu un risc crescut de hipertensiune arterială susținută de nou-apariție [15] (vezi Fig. 12.4 , panoul inferior) și cu o prevalență crescută a modificărilor metabolice și a factorilor de risc cardiovascular (vezi Fig. 12.5). [32] Dovezi consistente din studiile populaționale mari și metaanalizele acestora au indicat, de asemenea, că, în comparație cu omologii lor normotensivi , subiecții cu MH au un risc mai mare de dezvoltare și progresie a inimii (adică, modificări structurale VS) [64] și afectarea organelor subclinice vasculare (adică ateroscleroza carotidiană precoce) [65] și o incidență crescută a evenimentelor cardiovasculare și a mortalității. [60,61,66] Deși în unele rapoarte doar - hipertensiunea susținută și nu MH a fost asociată semnificativ cu rezultatele cardiovasculare, [67] metaanalizele studiilor disponibile, inclusiv subiecți din populația generală și din clinicile de îngrijire primară și de specialitate, au furnizat dovezi mai consistente în acest sens. [1,2] Într-una dintre astfel de metaanalize, după o urmărire medie de 8 ani, în comparație cu normotensiunea susținută, riscurile ajustate pentru evenimentele de boală cardiovasculară au fost 1,12 (interval de încredere [IC] 95% 0,84 până la 1,50) pentru hipertensiunea cu haină albă, 2,00 (IC 95% 1,58 până la 2,5% pentru hipertensiune arterială mascată, IC 2,52, 2,5% 1,87 până la 2,78) pentru hipertensiune arterială susținută. Rezultatele nu au diferit semnificativ între studii ($p = 0{,}89$). [2] De remarcat, alte metaanalize au descoperit un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare

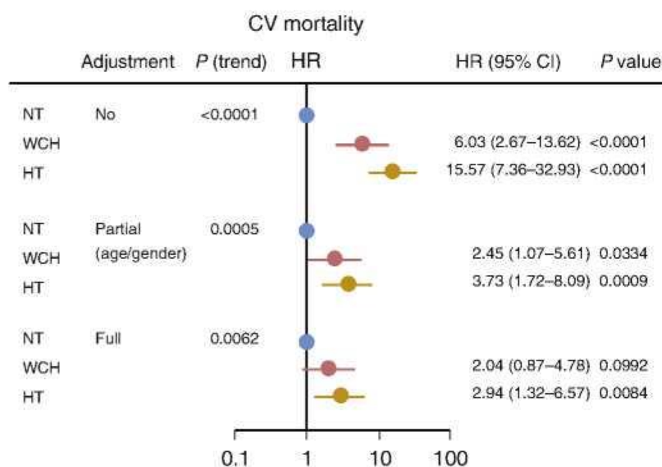
evenimente pentru subiecții cu hipertensiune mascată (HR 1,62, 95% CI 1,35 până la 1,96) care nu numai că a fost mai mare decât cea a WCH (hazard ratio [HR] 1,22, 95% CI 0,96 până la 1,53), dar nici nu a fost semnificativ diferită de cea a hipertensiunii susținute (HR 1,89% .1, · (Fig. 12.7) .

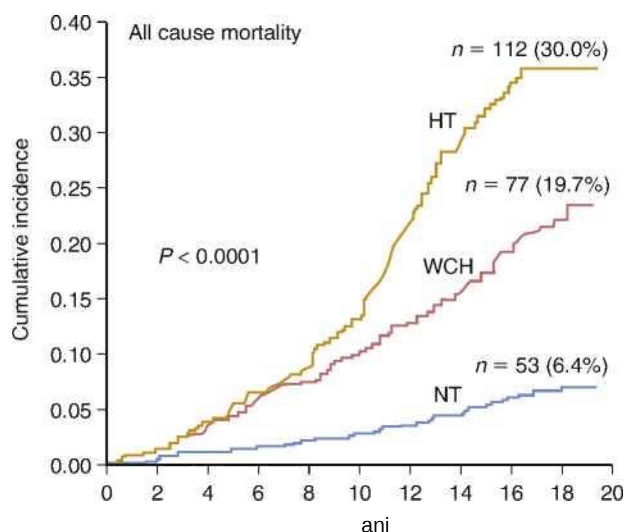
management

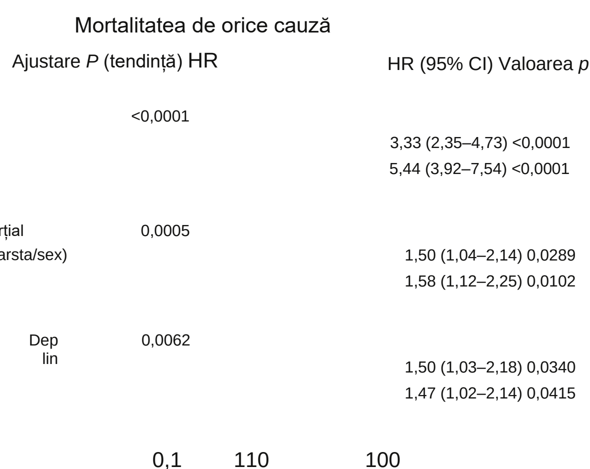
Hipertensiune cu blană albă

Având în vedere relevanța prognostică și apariția frecventă a acestei afecțiuni în practica clinică, ghidurile actuale privind hipertensiunea arterială au inclus suspiciunea de WCH la persoanele netratate printre indicațiile clinice convingătoare pentru monitorizarea TA în afara cabinetului. [8,10,11] Ei recomandă confirmarea diagnosticului de WCH în decurs de 3 până la 6 luni, împreună cu vizite de urmărire la intervale anuale însoțite de măsurători ale TA în afara cabinetului (de exemplu, ABPM sau monitorizarea TA la domiciliu), pentru a detecta dacă și când se poate dezvolta hipertensiune arterială susținută. [8,10,11] Există încă incertitudine cu privire la întrebarea dacă pacienții cu WCH ar trebui sau nu să li se administreze tratament antihipertensiv, unii experți sugerând că, deoarece nu diferă de normotensiunea, WCH nu necesită intervenție terapeutică. Pe această linie de gândire, identificarea WCH ar evita, astfel, administrarea de tratament „inutil” subiecților care au niveluri normale de TA în condițiile vieții de zi cu zi, protejându-i astfel de posibilele efecte adverse asociate cu administrarea inadecvată a medicamentelor pe termen lung, îmbunătățirea calității vieții și reducerea costurilor de îngrijire a sănătății. Acest lucru ar putea fi valabil mai ales la subiecții vârstnici sau în prezența bolii aterosclerotice severe, unde un tratament inutil de scădere a tensiunii arteriale ar putea compromite perfuzia renală și/sau cardiacă, ducând la



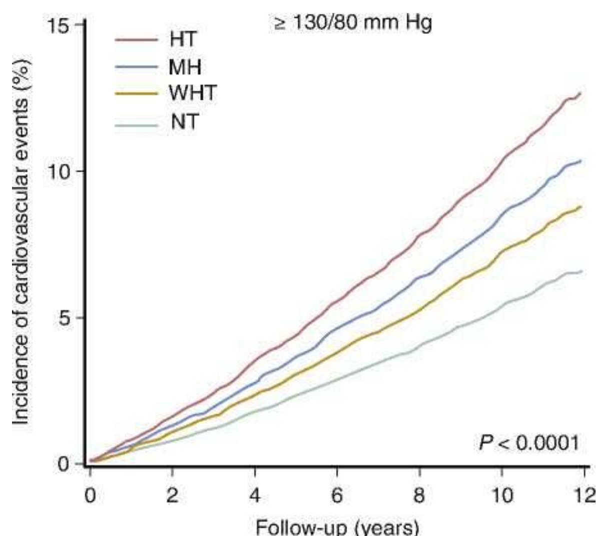


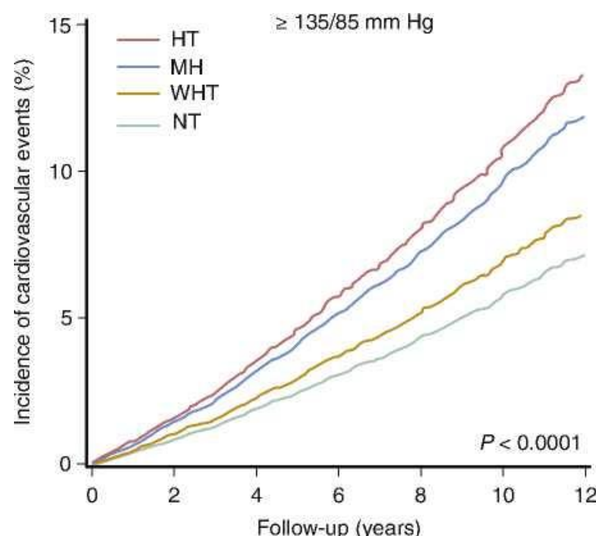




O B

SMOCHIN. 12.6 A, Incidența cumulativă și (B) hazard ratio (HR) pentru mortalitatea cardiovasculară (CV) și toate cauzele la normotensivi (NT), hipertensivi cu haină albă (WCH) și hipertensivi adevărați (HT) din studiul PAMELA pe o perioadă lungă de observație (în medie 16 ani). NT și HT adevărată au fost definite prin normalitatea și, respectiv, creșterea tensiunii arteriale la birou, acasă și ambulator . WCH a fost definită prin creșterea tensiunii arteriale la birou însoțită de normalitatea tensiunii arteriale în ambulatoriu sau la domiciliu. Ajustarea completă se referă la ajustarea pentru vârstă, sex, fumat, glicemie, colesterol total seric, indice de masă corporală, tratament antihipertensiv și antecedente de evenimente cardiovasculare. *(Adaptat de la Mancia G, Bombelli M, Brambilla G și colab. Valoarea prognostică pe termen lung a hipertensiunii cu haină albă: o perspectivă din utilizarea diagnosticului atât a măsurătorilor tensiunii arteriale ambulatorie, cât și la domiciliu.* Hipertensiune. *2013;62:168-174.)*





SMOCHIN. 12.7 Incidența evenimentelor cardiovasculare conform clasificării încrucișate a subiecților după tensiunea arterială ambulatorie convențională și diurnă. *NT,* normotensiune; *WHT,* hipertensiune cu haină albă (HCH); *MH,* hipertensiune mascată; *HT,* hipertensiune arterială susținută. Analizele s-au bazat pe (a) limite mai mici (≥ 130/80 mm Hg) sau (b) mai mari (≥ 135/85 mm Hg) pentru hipertensiunea arterială ambulatorie de zi. Incidența a fost standardizată la distribuția pe sexe și vârsta medie în întreaga populație studiată. Valorile *p* sunt pentru tendința dintre grupurile de tensiune arterială. *(Adaptat de la Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four) populații: o meta-analiză a 7.030 de indivizi.* J Hipertens. *2007;25:1554-1564.)*

episoade de leziune renală acută sau ischemie coronariană. [68,69] Pe de altă parte, pe fundalul dovezilor mai recente că pacienții cu WCH prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială susținută, modificări metabolice și complicații cardiovasculare în comparație cu indivizii cu adevărat normotensivi (deși rămânând în continuare la un risc mai mic decât în hipertensiune arterială adevărată), s-a sugerat că subiecții WCH ar putea beneficia de o intervenție terapeutică activă. [49] Deoarece nu sunt încă disponibile dovezi că medicamentele antihipertensive sunt benefice în WCH, această intervenție trebuie, în majoritatea cazurilor , limitată, totuși, la închiderea urmăririi și a modificărilor stilului de viață, menite să îmbunătățească profilul de risc advers al acestor subiecți. În conformitate cu Ghidurile ESH/ESC din 2013 privind gestionarea hipertensiunii , tratamentul medicamentos ar putea fi luat în considerare în prezența leziunilor de organ și cu antecedente de boli cardiovasculare. [8]

Hipertensiune Mascată

Deși dovezile privind consecințele cardiovasculare adverse asociate cu MH sugerează cu tărie un beneficiu potențial al scăderii TA, nici un studiu clinic până în prezent nu a abordat în mod specific dacă tratamentul MH se poate traduce sau nu într-un prognostic cardiovascular îmbunătățit. În ciuda acestei lipse de dovezi, ghidurile ESH/ESC din 2013 au sugerat că la pacienții cu MH ar putea fi luat în considerare și tratamentul medicamentos, deoarece la acești subiecți riscul de afectare a organelor subclinice hipertensive și de rezultate cardiovasculare adverse este foarte apropiat de cel al subiecților cu hipertensiune arterială susținută. [8,10] Un prim pas în managementul pacienților cu HM ar trebui să includă, așadar, un diagnostic atent până la evaluarea prezenței unor factori de risc suplimentari, inclusiv un profil metabolic deranjat și căutarea prezenței implicării organelor țintă . Inițial, strategiile nonfarmacologice, cum ar fi modificările stilului de viață, ar trebui implementate pentru a scădea nivelul TA în afara cabinetului și pentru a ameliora modificările metabolice. Dacă măsurile nefarmacologice sunt insuficiente pentru a normaliza nivelul TA, ar putea fi inițiat un tratament farmacologic, deși dovezile din studiile de control randomizate încă lipsesc în acest sens. În curs de desfășurare, studiul MASTER (managementul hipertensiunii MASked-unconTrolled bazat pe TA la birou sau pe măsurarea TA în afara biroului [NCT028047074]), un proiect de cercetare al Societății Europene de Hipertensiune și al Consorțiului ARTEMIS, are ca scop umplerea acestui gol în următorii câțiva ani.

Când se măsoară tensiunea arterială ambulatorie, tratamentul farmacologic poate fi modulat în funcție de faptul că tensiunea arterială este crescută fie în timpul zilei, fie în timpul nopții.

HIPERTENSIUNEA NECONTROLATĂ REZISTENTĂ LA BLANCA ALBĂ ȘI MASCATĂ LA SUBIECȚII HIPERTENSIVI TRATAȚI

Definiţie

Hipertensiune arterială rezistentă la blană albă

Creșterea TA asociată cu reacția de alertare în timpul vizitei medicale, așa-numitul „efect de blană albă” (WCE), este prezentă și la subiecții care primesc tratament antihipertensiv și reprezintă o problemă majoră cu măsurarea convențională a TA, deoarece poate duce la subestimarea fals a efectului medicamentelor antihipertensive la subiecții tratați. Ca o consecință a acestui fapt, la cabinet va exista un număr semnificativ de subiecți tratați cu hipertensiune aparent rezistentă, în ciuda realizării unui control adecvat al TA în afara cabinetului cu medicamente antihipertensive, o afecțiune definită ca hipertensiune rezistentă la blană albă (HCR) sau hipertensiune fals-rezistentă. Într-adevăr, atunci când se combină citirile TA la birou cu monitorizarea TA ambulatorie sau la domiciliu pentru a evalua controlul TA la pacienții tratați și când se iau în considerare valorile prag pentru a evalua controlul TA recomandate de ghidurile actuale pentru aceste diferite tehnici de măsurare a TA (TA la birou <140/90 mm Hg; ambulator;

Valorile TA în timpul zilei <135/85 mm Hg, pe 24 de ore <130/80 mm Hg și pe timp de noapte <120/70 mm Hg; medie de 3 până la 6 zile, valorile TA la domiciliu <135/85 mm Hg), [9-11] un pacient hipertensiv tratat se poate încadra într-una din cele patru categorii: (1) adevărat control al TA (nivel normal al TA la cabinet și în afara cabinetului); (2) hipertensiune arterială rezistentă adevărată (nivele crescute ale TA la birou și în afara cabinetului); (3) hipertensiune arterială fals-rezistentă/necontrolată (nivel de tensiune arterială ridicat la birou, dar normal în afara cabinetului), cunoscută și sub denumirea de hipertensiune arterială rezistentă la haină albă/necontrolată (WCRH); și (4) control fals al tensiunii arteriale (nivel normal al tensiunii arteriale la birou, dar ridicate în afara cabinetului), cunoscut și sub denumirea de hipertensiune rezistentă la mascare/necontrolată (MRH) (vezi Fig. 12.1B) .

Hipertensiune arterială necontrolată mascată

În ceea ce privește întrebarea dacă definiția hipertensiunii mascate ar trebui sau nu aplicată și persoanelor care utilizează medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale și nu numai persoanelor netratate, este de acord că termenul nu ar trebui aplicat persoanelor aflate în tratament, deoarece, prin definiție, la persoanele tratate, hipertensiunea arterială a fost deja diagnosticată și, prin urmare, nu poate fi „mascata”. Prin urmare, „hipertensiune arterială necontrolată mascată” a fost propus ca termen mai potrivit pentru persoanele tratate.

Deși ABPM este considerat standardul de referință pentru a caracteriza diferite subtipuri de hipertensiune arterială și hipertensiune rezistentă, HBPM s-a dovedit a fi la fel de eficient în discriminarea între hipertensiunea/hipertensiunea rezistentă falsă și adevărată și între normotensiunea/controlul TA adevărată și falsă, reducând astfel clasificarea greșită și a subiecților hipertensivi tratați. [70] Deoarece există persoane la care o TA clinică crescută este asociată cu o TA la domiciliu normală, dar o TA ambulatorie crescută, sau invers, pentru o identificare precisă a hipertensiunii rezistente la haină albă, ar trebui implementată în mod ideal monitorizarea TA la birou, ambulatorie sau la domiciliu. [32]

Prevalența

Hipertensiune arterială rezistentă la blană albă

Analizele bazelor de date mari de studii observaționale și intervenționale în hipertensiune care implementează ABPM și HBPM în plus față de OBP au arătat în mod covârșitor că un număr substanțial și uneori mai mare decât cel așteptat de subiecți tratați inițial diagnosticați cu hipertensiune arterială rezistentă corespunde de fapt hipertensiunii false rezistente (hipertensiune rezistentă la blană albă, WCRH). În general, aproximativ 10% până la 30% dintre subiecții din cadrul populației hipertensive pot fi rezistenți la tratamentul antihipertensiv. [71-74] Cu toate acestea, această prevalență poate crește în mod fals nu numai ca urmare a dozelor inadecvate de terapie antihipertensivă, a utilizării necorespunzătoare a diureticelor și a aderenței slabe la tratamentul medical după creșterea dozelor sau a numărului de medicamente, ci și din cauza persistenței unui efect de „hală albă”. [74,75] Într-adevăr, analizele studiilor observaționale și ale studiilor clinice în hipertensiune arterială au indicat că la o proporție semnificativă de subiecți cu hipertensiune rezistentă , creșterea persistentă a OBP corespunde de fapt cu WCRH (hipertensiune cu rezistență falsă). [73,74,76] Într-un raport recent al Registrului spaniol de monitorizare a tensiunii arteriale în ambulatoriu, pe aproximativ 68.000 de pacienți hipertensivi cărora li s-a efectuat OBP și ABPM de 24 de ore, [73] prevalența hipertensiunii rezistente atunci când sa luat în considerare numai OBP (adică, OBP ≥ 140/90 mm Hg în timp ce luați trei medicamente antihipertensive) a fost de 12% (n = 8295 subiecți). În mod remarcabil, aproximativ 37,5% dintre acești subiecți au avut ABP la 24 de ore relativ normală (TA sistolică/diastolica ambulatorie de 24 de ore <130/80 mm Hg), astfel încât OBP lor crescută ar putea fi explicată printr-un efect de „hală albă”. Această prevalență ridicată a hipertensiunii false rezistente depășește estimările raportate anterior (18% până la 33%) ale acestui fenomen în populația generală hipertensivă. [77] În cadrul studiului J-HOME în care valorile limită de 140/90 mm Hg pentru

au fost utilizate 135/85 mm Hg pentru TA la domiciliu, prevalența - WCRH (hipertensiune rezistentă la fals) în rândul pacienților cu hipertensiune aparent rezistentă, pe baza valorilor TA la cabinet, a fost de 27,4%. [76]

Hipertensiune arterială necontrolată mascată

S-a constatat că prevalența hipertensiunii arteriale necontrolate mascate (MUCH) este variabilă între studii. În Registrul spaniol, MUCH (definit ca OBP <140/90 și TAS ambulatorie pe 24 de ore > 130 și/sau TAD > 80 mm Hg) a fost găsit a fi prezent la 31% dintre pacienții hipertensivi tratați aparent controlați pe baza măsurilor OBP [78] în timp ce în STUDIUL J-HOME, prevalența a fost și mai mare, ajungând la 43,1%. [76] De notat, s-a constatat că prevalența hipertensiunii mascate este mai mare la hipertensivii tratați decât la persoanele netratate [34] probabil ca o consecință a efectului diferențial al tratamentului antihipertensiv asupra TA la cabinet și în afara cabinetului (adică reducerile valorilor ABP pot corespunde cu doar 60% din reducerea TA convențională în cabinet). [79] S-a dovedit că scăderile nivelurilor OBP induse de tratamentul antihipertensiv sunt chiar mai mari decât în TA ambulatorie, [79.] în special în rândul pacienților cu niveluri mai ridicate de PAS înainte de tratament. [80] Spre deosebire de hipertensiunea mascata, s-a dovedit că efectul blanei albe scade în medie cu 10/5 mm Hg în TAS/DBP, respectiv, după începerea tratamentului antihipertensiv, contribuind astfel și mai mult la reducerea TA de birou, dar nu și a valorilor TA. [81] În cele din urmă, măsurarea nivelurilor OBP dimineața, adică deseori la vârful nivelurilor plasmatice ale medicamentelor antihipertensive cel mai frecvent administrate dimineața, poate să nu reflecte neapărat nivelurile minime ale TA atinse mai târziu în timpul zilei și nopții (adică, când nivelurile plasmatice ale medicamentelor luate în mod obișnuit dimineața sunt mai scăzute). Dacă aceste discrepanțe sunt substanțiale, atunci prevalența MUCH poate crește și mai mult.

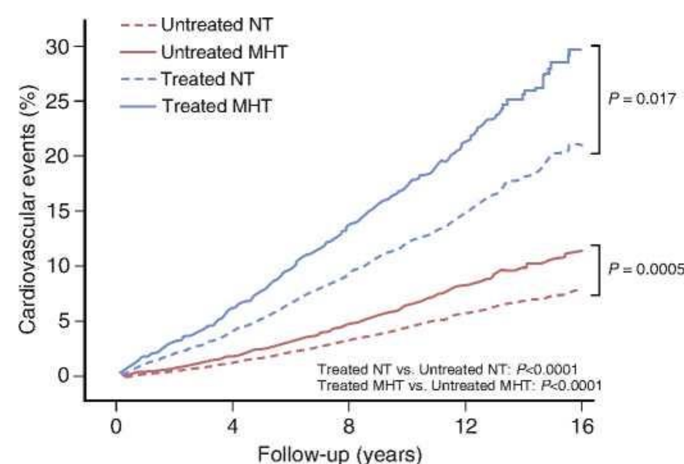
Semnificație clinică

Hipertensiune arterială rezistentă la blană albă

Deși o serie de studii au susținut relevanța prognostică a WCH pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la subiecții netratați, dovezile sunt mai puține în ceea ce privește WCRH la pacienții tratați. Un studiu realizat de Ben-Dov et al, care vizează determinarea implicațiilor prognostice ale fenomenului de haină albă la pacienții tratați, a constatat că, în comparație cu MRH și hipertensiunea susținută, WCRH este o afecțiune destul de benignă. [82] Un studiu realizat de Pierdomenico și colab. a evaluat comparativ apariția - evenimentelor cardiovascolare fatale și nefatale la pacienții cu control real al TA (TAB <140/90 mm Hg și TA în timpul zilei <135/85 mm Hg), hipertensiune arterială necontrolată mascată (TA clinică <140/90 mm Hg și hipertensiune arterială rezistentă în timpul zilei sau 8-5 mm Hg) TA ≥ 140 și/sau 90 mm Hg și TA în timpul zilei <135/85 mm Hg) și hipertensiune arterială rezistentă adevărată (TA clinică ≥ 140 și/sau 90 mm Hg și TA în timpul zilei >135 sau 85 mm Hg). După aproape 5 ani de urmărire, riscul cardiovascular la pacienții cu WCRH a fost mai mic comparativ cu subiecții cu hipertensiune mascată și adevărată rezistentă și nu a fost diferit de cel al subiecților cu adevărat control al TA. [62] Mai recent, un studiu de cohortă longitudinal, bazat pe evenimente, cu o perioadă de urmărire de 10,6 ani [33] a constatat că rata de incidență a evenimentelor cardiovasculare la 334 de participanți cu hipertensiune cu haină albă netratată nu este mai mare decât în - populația de control normotensiv netratată (risc relativ [RR] 1,17 95% CI 0,87 până la 1,57). [33] Mai mult, 162 de subiecți cu un diagnostic de hipertensiune cu haină albă cărora li s-au prescris medicamente antihipertensive au avut un risc cardiovascular similar în comparație cu normotensivii tratați. În schimb, subiecții cu hipertensiune cu haină albă tratați au avut un risc cardiovascular de aproximativ de două ori mai mare în comparație cu normotensivii netratați (RR 1,98, IC 95% 1,49 până la 2,62). [33]

Hipertensiune arterială necontrolată mascată

Dovezile disponibile indică faptul că MULT este asociat cu un risc cardiovascular crescut. Un studiu realizat de Pierdomenico și colab. a arătat un risc semnificativ mai mare de evenimente cardiovasculare fatale și nefatale în rândul subiecților tratați cu MULT (hazard ratio [HR] 2,28, 95% CI 1,1 până la 4,7) și hipertensiune arterială rezistentă adevărată (RR 2,94, 95% CI 1,02 până la 8,41) comparativ cu cei de control care au obținut TA adevărată. [62] Un alt raport din 2285 de hipertensivi tratați a constatat un risc semnificativ mai mare pentru - mortalitatea de orice cauză la subiecții cu MULT (HR 1,88, 95% CI 1,08 până la 3,27) și hipertensiune arterială susținută necontrolată (HR 2,02 95% CI 1,30 până la 3,13) în comparație cu cei cu WCR. [82] Mai recent, dovezile au indicat că tratamentul antihipertensiv (deseori prescris la doze suboptime în raport cu controlul TA în afara cabinetului), nu numai că crește prevalența hipertensiunii arteriale necontrolate mascate, dar ar putea fi asociat cu un risc cardiovascular crescut la acești subiecți. Într-un raport recent al studiului IDACO la indivizi nediabetici, care abordează efectele tratamentului antihipertensiv versus niciun tratament asupra riscului cardiovascular de hipertensiune susținută , a existat un risc cardiovascular crescut în rândul subiecților tratați care au atins o afecțiune de MULT și de normotensiune susținută, în comparație cu subiecții netratați cu hipertensiune mascată și normotensiune susținută [34] (Fig. 12.8) . Un astfel de risc crescut este probabil să apară atunci când subiecții - identificați inițial ca având hipertensiune arterială susținută sunt transformați în hipertensiune mascată, printr- un tratament antihipertensiv suboptim, care este suficient pentru a obține controlul OBP, dar nu pentru a normaliza nivelurile TA în afara cabinetului. În timp util, scăderea suboptimă a tensiunii arteriale nu numai că nu este eficientă în eliminarea sarcinii de-a lungul vieții asociată cu TA crescută anterior de 24 de ore (riscul, parțial, depinde de durata hipertensiunii), dar poate să nu prevină în mod eficient dezvoltarea și progresia leziunilor subclinice de organ și a evenimentelor cardiovasculare. În schimb, tratamentul optim al hipertensiunii mascate, folosind monitorizarea TA în afara cabinetului pentru a monitoriza efectele de scădere a TA ale tratamentului antihipertensiv va promova conversia la normotensiune susținută a unui număr mai mare de subiecți, reducând astfel prevalența MUCH. Cu toate acestea, studiul lui Franklin și colab. sugerează că chiar și tensiunea normală susținută atinsă prin tratament nu este complet lipsită de o creștere reziduală a riscului cardiovascular, deși mai mică decât în MUCH, în comparație cu normotensiunea spontană niciodată.



SMOCHIN. 12.8 Cohorta, sexul și incidența standardizată în funcție de vârstă a evenimentelor cardiovasculare la normotensivi (NT) netratați și tratați și la hipertensivii mascați (MHT) netratați și la subiecții nediabetici tratați cu hipertensiune necontrolată (MUCH) tratați , așa cum a fost derivat dintr-o IDACO (Bază de date internațională privind relația cardio-vasculară pre-sanguină în ambulatorie). Rapoartele de risc (HR) complet ajustate pentru hipertensivii mascați tratați față de cei netratați au fost după cum urmează: HR, 2,27 (interval de încredere 95%, 1,6-3,2; p < 0,0001). *(Adaptat de la Franklin SS, Thijs L, Li Y, și colab. Hipertensiunea mascată în diabetul zaharat: implicații ale tratamentului pentru practica clinică.* Hipertensiune arterială. *2013;61:964-971.)*

indivizii tratați (vezi Fig. 12.8) . Mai multe perspective asupra acestor probleme clinice complexe sunt probabil să fie furnizate de studiul MASTER în curs de desfășurare menționat mai sus (NCT028047074).

management

Hipertensiune arterială rezistentă la blană albă

După cum am menționat mai devreme, până la o treime dintre hipertensivii tratați pot fi clasificați în mod eronat ca având hipertensiune rezistentă , în timp ce, dimpotrivă, aceștia sunt afectați doar de HCRH (hipertensiune rezistentă la blană albă, adică hipertensiune fals-rezistentă din cauza efectului persistent de blană albă). [73] Având în vedere limitările care caracterizează măsurătorile OBP, devine din ce în ce mai clar că o evaluare adecvată a controlului TA nu se poate baza doar pe citiri izolate OBP, identificarea unui WCRH necesitând combinarea acestuia cu monitorizarea TA în afara biroului. Având în vedere acest lucru, ghidurile actuale pentru hipertensiune arterială au inclus WCRH ca indicație clinică obligatorie pentru efectuarea ABPM. [10,11] Identificarea WCRH (hipertensiune rezistentă la fals) pe de o parte, ar preveni efectuarea de teste diagnostice inutile și costisitoare pentru identificarea cauzelor secundare ale hipertensiunii arteriale; pe de altă parte, s-ar evita introducerea unor modificări inutile ale tratamentului antihipertensiv, adică o creștere nenecesară a dozelor sau a numărului de medicamente antihipertensive, reducând astfel șansa de reacții adverse asociate cu terapie multimedicamente prescrisă necorespunzător, care interferează adesea cu calitatea vieții pacienților, ducând în cele din urmă la o conformitate slabă la tratament. Pe de altă parte, ar reduce costurile asociate cu un tratament farmacologic suplimentar inutil și/sau cu strategii bazate pe dispozitive intervenționale (de exemplu, activarea baroreceptorilor carotidieni [83]. și denervarea renală [84]) care au fost introduse recent pentru managementul hipertensiunii rezistente. Într-adevăr, având în vedere costurile ridicate și caracterul invaziv al acestor abordări, precum și potențialele lor efecte adverse atunci când nu sunt indicate în mod corespunzător, eliminarea WCRH pe baza măsurilor de BP în afara cabinetului este în prezent luată în considerare printre criteriile de eligibilitate înainte de a continua cu tratamentul intervențional al hipertensiunii arteriale rezistente. [85] Fig. 12.9 prezintă abordarea diagnostică inițială pentru identificarea hipertensiunii rezistente la stratul alb la hipertensivii tratați prin utilizarea combinată a OBP și/sau ABPM/HBPM.

Hipertensiune Rezistenta Mascata

Analizele bazelor de date mari au arătat că până la 30% dintre subiecții tratați pot fi clasificați în mod eronat ca având TA controlată numai pe baza OBP, în timp ce nivelurile lor de TA în afara cabinetului rămân de fapt crescute (hipertensiune rezistentă mascată sau control fals al TA). [76,78] Pe fondul implicațiilor prognostice ale MUCH, ghidurile actuale pentru hipertensiune recomandă efectuarea ABPM ori de câte ori este posibil la persoanele hipertensive deja tratate, pentru a evalua controlul eficient al TA cu

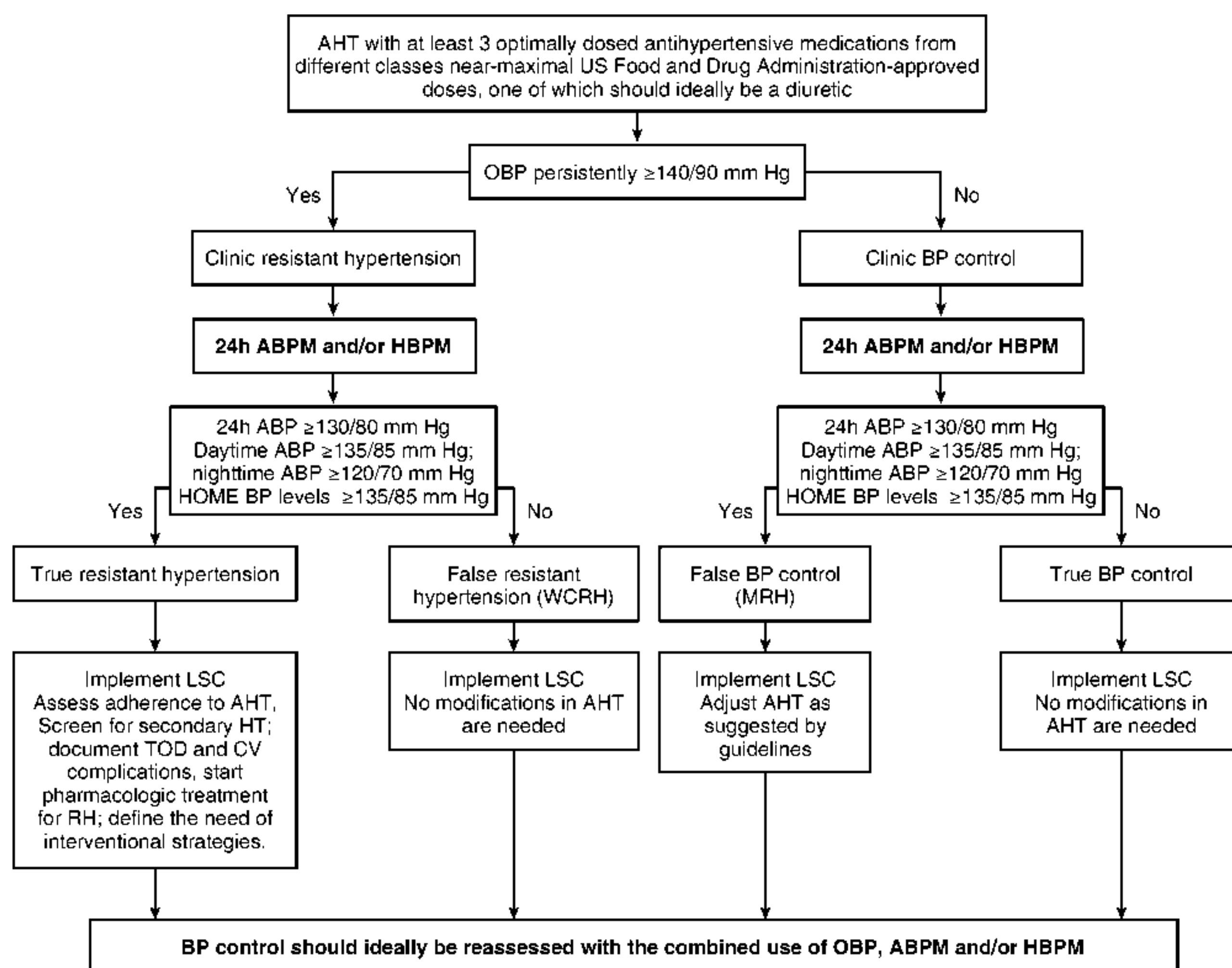


FIG.12.9 Initial diagnostic approach to the patient with clinic resistant hypertension. *ABPM,* Ambulatory blood pressure monitoring; *AHT,* antihypertensive treatment; *BP,* blood pressure; *CKD,* chronic kidney disease; *CV,* cardiovascular; *DM,* diabetes mellitus; *HBPM,* home blood pressure monitoring; *HT,* hypertension; *MRH,* masked resistant hypertension; *OBP,* office blood pressure; *RH,* resistant hypertension; *WCRH,* "white-coat" resistant hypertension. *(Modified from Parati G, Ochoa JE, Bilo G. False versus true resistant hypertension. In: Mancia G, ed.* Resistant Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment, *1st ed. Springer Milan Heidelberg New York Dordrecht London: Springer-Verlag Italia Srl; 2013: 277.)*

tratament nu numai pentru TA de birou, ci și pentru nivelurile TA ambulatorie în timpul zilei, nopții și 24 de ore [10] prevenind astfel - consecințele cardiovasculare ale hipertensiunii arteriale necontrolate în afara cabinetului. [10,11] În special, garantarea unui control optim al TA pe timp de noapte este de cea mai mare importanță la subiecții hipertensivi tratați. [86] Un raport recent al registrului ABPM spaniol a arătat că, după o urmărire de 4 ani pentru evenimentele cardiovascolare, TAS pe timp de noapte, dar nu pe timpul zilei, a prezis rezultatul cardiovascular, fiind singurul, cel mai important predictor al riscului cardiovascular. [86] Un raport recent de la o populație mare (n = 14.840) de subiecți hipertensivi tratați cu control aparent al TA pe baza TA convențională, [87] au identificat 31% dintre pacienții care au avut MULT atunci când au aplicat ABPM de 24 de ore, la care un control mai slab al TA nocturnă a fost de două ori mai frecvent decât un control slab al ABPM în timpul zilei. Într-adevăr, mulți pacienți cu MUCH rezistent au avut eșec persistent în a controla tensiunea arterială crescută pe timp de noapte, care a fost într-adevăr anomalia exclusivă la 24% dintre ei. [87] Identificarea și gestionarea MULT la hipertensivii tratați ar necesita astfel utilizarea combinată a OBP și/sau ABPM/HBPM.

Rezultatele furnizate de puținele studii disponibile pe această problemă subliniază puternic necesitatea unor dovezi suplimentare cu privire la importanța identificării și a gestionării adecvate a pacienților fie cu WCRH, fie cu MUCH, care ar trebui să provină din studiile de rezultat ale intervenției longitudinale, randomizate, concepute corespunzător.

REZUMAT

Discrepanțele importante dintre nivelurile TA la birou și cele din afara cabinetului conduc la o supraestimare/subestimare semnificativă și la clasificarea greșită a nivelurilor TA la un număr substanțial de subiecți (fie că sunt sau nu hipertensivi și dacă primesc sau nu tratament antihipertensiv).

Pe baza dovezilor furnizate de mai multe studii privind valoarea clinică a ABPM fie pentru selectarea pacienților pentru tratament, fie pentru evaluarea efectelor terapiei medicamentoase antihipertensive, ABPM este considerată în prezent metoda standard de identificare a WCH și MH în practica clinică. [10,11] De remarcat, ca recunoaștere a valorii prognostice predominante a nivelurilor TA pe timp de noapte față de alte componente ale ABPM de 24 de ore, ghidurile actuale pentru managementul hipertensiunii, [8,10,11.] au extins definiția contabilității WCH și MH în funcție de nivelurile de TA în timpul nopții și 24 de ore. În viitor, sunt necesare studii pentru a determina prevalența WCH și MH în conformitate cu aceste noi definiții, precum și pentru o mai bună definire a pragurilor determinate de rezultat pentru măsurarea TA în afara cabinetului și intervalele de timp (24 de ore față de ziua față de noapte) care trebuie luate în considerare pentru a diagnostica WCH și MH.

Sunt necesare, de asemenea, studii suplimentare pentru a clarifica rolul HBPM în acest sens, menite să definească când și cum ar trebui utilizate ABPM și HBPM și dacă ar putea fi utilizate alternativ în condiții clinice specifice sau ar trebui să fie întotdeauna combinate. În special, HBPM pare să aibă o importanță specifică în urmărirea pe termen lung a pacienților hipertensivi tratați, deși o serie de probleme practice rămân încă de definite în mod adecvat, cum ar fi numărul și momentul automăsurărilor necesare atunci când se utilizează monitorizarea TA la domiciliu. [9-11] Din perspectiva tratamentului, dovezile din studii recente indică faptul că WCH poate avea implicații potențiale pe termen lung, prin prezentarea unui risc mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială susținută, modificări metabolice și - rezultate cardiovascolare. Acest lucru sugerează că subiecții cu această afecțiune ar putea beneficia de urmărire activă și consiliere privind stilul de viață, în timp ce posibila nevoie de tratament medicamentos necesită investigații suplimentare. În ciuda prognosticului cardiovascular advers recunoscut asociat cu MH, care poate fi similar cu cel al hipertensiunii arteriale susținute, dacă tratarea acestei afecțiuni se poate traduce sau nu într-o protecție cardiovasculară îmbunătățită, necesită documentare din studii prospective care au

un grup de control adecvat și concentrându-se pe rezultate cu semnificație prognostică incontestabilă ca obiective. În special, sunt necesare studii care se concentrează pe pacienții hipertensivi mascați (netratați) și/sau pe pacienții hipertensivi mascați necontrolați (în curs de tratament) pentru a evalua rolul real al măsurătorilor TA în afara cabinetului ca instrument de ghidare a managementului hipertensiunii și dacă tratamentul antihipertensiv ghidat de măsurătorile TA în afara cabinetului ar putea fi superioară strategiei de măsurare a TA în afara cabinetului, în termeni de morbiditate și tratament. puncte finale intermediare și reducerea costurilor.

Referințe

1. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L și colab. Superioritatea prognostică a ambulatoriilor de zi față de tensiunea arterială convențională la patru populații: o meta-analiză a 7.030 de indivizi. *J Hipertens* . 2007;25:1554-1564.
2. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidența evenimentelor cardiovasculare în hipertensiunea cu haină albă, mascata și susținută versus normotensiunea adevărată: o meta-analiză. *J Hipertens* . 2007;25:2193-2198.
3. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. Cât de frecventă este hipertensiunea cu blană albă? *JAMA* . 1988;259:225-228.
4. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Efectele măsurării tensiunii arteriale de către medic asupra tensiunii arteriale și ritmului cardiac al pacientului. *Lancet* . 1983;2:695-698.
5. Julius S, Mejia A, Jones K, et al. „Blana albă” versus hipertensiune la limită „susținută” în Tecumseh. *Michigan. Hipertensiune arterială* . 1990;16:617-623.
6. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Hipertensiunea de blană albă și efect de blană albă. Asemănări și diferențe. *Sunt J hipertens* . 1995;8:790-798.
7. Pickering T. Recomandări pentru utilizarea monitorizării la domiciliu (auto) și ambulatoriu a tensiunii arteriale. Grupul ad-hoc al Societății Americane de Hipertensiune. *Sunt J hipertens* . 1996;9:1-11.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hipertens* . 2013;31:1281-1357.
9. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. Ghidurile Societății Europene de Hipertensiune pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu: un raport de sinteză al celei de-a doua conferințe internaționale de consens privind monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu. *J Hipertens* . 2008;26:1505-1526.
10. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. Document de poziție al Societății Europene a Hipertensiunii privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2013;31:1731-1768.
11. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. Ghid de practică al Societății Europene de Hipertensiune pentru monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2014;32:1359-1366.
12. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Apel la acțiune privind utilizarea și rambursarea pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu: o declarație științifică comună de la American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hipertensiune arterială* . 2008;52:10-29.
13. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. Noi linii directoare NICE pentru hipertensiune arterială. *BMJ* . 2011;343:d5644.
14. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M și colab. Detectarea aterosclerozei carotide la persoanele cu hipertensiune mascată și hipertensiune cu haină albă prin auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu: studiul Ohasama. *J Hipertens* . 2007;25:321-327.
15. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Risc pe termen lung de hipertensiune arterială susținută în cazul hipertensiunii cu haină albă sau mascată. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:226-232.
16. Stergiou GS, Salgami EV, Tzamouranis DG, Roussias LG. Hipertensiunea mascata evaluata prin tensiunea arteriala ambulatorie versus monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu: este acelasi fenomen? *Sunt J hipertens* . 2005;18:772-778.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:1206-1252.
18. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. Reproducibility of white-coat and masked hypertension in ambulatory BP monitoring. *Int J Cardiol* . 2007;117:355-359.
19. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Normalitatea tensiunii arteriale ambulatorie: rezultate din studiul PAMELA. *J Hipertens* . 1995;13(12 Pt 1):1377-1390.
20. Spence JD, Bass M, Robinson HC și colab. Studiu prospectiv de monitorizare ambulatorie și ecocardiografie în hipertensiunea la limită. *Medicină clinică și investigativă Medecine Clinique et Experimentale* . 1991;14:241-250.
21. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale de experiment: Partea 1: măsurarea tensiunii arteriale la oameni: o declarație pentru profesioniști de la Subcomitetul pentru Educație Profesională și Publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:142-161.
22. Dolan E, Stanton A, Atkins N, et al. Determinanți ai hipertensiunii de haină albă. *Monitor de presă de sânge* . 2004;9:307-309.
23. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R. O abordare epidemiologică a monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale: studiul populației belgian. *Monitor de presă de sânge* . 1996;1:13-26.
24. Imai Y, Nagai K, Sakuma M, et al. Tensiunea arterială ambulatorie a adulților din Ohasama. *Japonia. Hipertensiune arterială* . 1993;22:900-912.
25. Staessen JA, Fagard RH, Lijnen PJ, Thijs L, Van Hoof R, Amery AK. Media și intervalul presiunii ambulatorii la subiecții normotensivi dintr-o meta-analiză a 23 de studii. *Am J Cardiol* . 1991;67:723-727.
26. Hoegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, Svendsen TL. Hipertensiunea de haină albă diagnosticată prin monitorizare ambulatorie 24 de ore. Examinarea a 159 de pacienți hipertensivi nou diagnosticați. *Sunt J hipertens* . 1992;5:64-70.
27. Martinez MA, Garcia-Puig J, Martin JC, et al. Frecvența și determinanții hipertensiunii de haină albă în hipertensiunea ușoară până la moderată: un studiu bazat pe îngrijirea primară. Monitorizacion Ambulatoria de la Presion Arterial (MAPA)-Grupul de lucru Zona 5. *Sunt J hipertens* . 1999;12:251-259.
28. Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE, Nielsen JW. Hipertensiunea de haină albă și implicarea organelor țintă: impactul diferitelor niveluri de limită asupra albuminuriei și a masei și geometriei ventriculare stângi. *J Hum Hipertens* . 1998;12:433-439.
29. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, et al. Tensiunea arterială ambulatorie la subiecții normotensivi și hipertensivi: rezultate dintr-o bază de date internațională. *J Hypertens Suppl* . 1994;12:S1-S12.
30. Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Normalitatea tensiunii arteriale ambulatorii și la domiciliu la vârstnici: date din populația PAMELA. *Hipertensiune arterială* . 1997;30(1 Pt 1):1-6.

31. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Predictori independenți ai hipertensiunii clinice izolate („blat alb"). *J Hipertens* . 2001;19:1015-1020.
32. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Risc pe termen lung de mortalitate asociat cu creșterea selectivă și combinată a tensiunii arteriale la birou, acasă și ambulator . *Hipertensiune arterială* . 2006;47:846-853.
33. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW și colab. Semnificația hipertensiunii cu haină albă la persoanele în vârstă cu hipertensiune sistolică izolată: o meta-analiză folosind Baza de date internațională privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în relație cu populația cu rezultate cardiovasculare. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:564-571.
34. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y și colab. Hipertensiunea mascata in diabetul zaharat: implicatii ale tratamentului pentru practica clinica. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:964-971.
35. Cacciolati C, Tzourio C, Hanon O. Variabilitatea tensiunii arteriale la persoanele în vârstă cu hipertensiune cu haină albă și mascată, comparativ cu cele cu normotensiune și hipertensiune susținută. *Sunt J hipertens* . 2013;26:367-372.
36. Tabara Y, Okada Y, Uetani E, et al. Hipotensiunea postprandială ca marker de risc pentru infarctul lacunar asimptomatic. *J Hipertens* . 2014;32:1084-1090. discuție 90.
37. Trudel X, Brisson C, Milot A. Tulpina la locul de muncă și hipertensiunea mascată. *Psychosom Med* . 2010;72:786-793.
38. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Tulpina la locul de muncă și tensiunea arterială ambulatorie: o meta-analiză și o revizuire sistematică. *Am J Sănătate Publică* . 2013;103:e61-e71.
39. Seki M, Inoue R, Ohkubo T, et al. Asocierea expunerii la fumul de tutun din mediu cu tensiunea arterială crescută la domiciliu la femeile japoneze: studiul Ohasama. *J Hipertens* . 2010;28:1814-1820.
40. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Creșterea persistentă a tensiunii arteriale indusă de fumatul intens. *J Hipertens* . 1992;10:495-499.
41. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, et al. Efectele consumului obișnuit de alcool asupra tensiunii arteriale ambulatorie, frecvenței cardiace și variabilitatea acestuia în rândul bărbaților japonezi. *Hipertensiune arterială* . 2009;53:13-19.
42. Schultz MG, Hare JL, Marwick TH, Stowasser M, Sharman JE. Hipertensiunea mascată este „demascată" de tensiunea arterială la exerciții de intensitate scăzută. *Presă de sânge* . 2011;20:284-289.
43. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, et al. Asocierea hipertensiunii mascate și remodelării ventriculare stângi cu răspunsul hipertensiv la efort. *Sunt J hipertens* . 2011;24:898-903.
44. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Factori de risc metabolici și hipertensiune mascată în populația generală: studiul Finn-Home. *J Hipertens* . 2014;28:421-426.
45. Bangash F, Agarwal R. Hipertensiunea mascată și hipertensiunea cu haină albă în boala cronică de rinichi: o meta-analiză. *CJASN* . 2009;4(3):656-664.
46. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Tensiunea arterială în timpul somnului și valoarea prognostică a hipertensiunii izolate de cabinet și a hipertensiunii mascate. *Sunt J hipertens* . 2012;25:297-305.
47. Fan HQ, Li Y, Thijs L și colab. Valoarea prognostică a hipertensiunii izolate nocturne la măsurarea ambulatorie la 8711 indivizi din 10 populații. *J Hipertens* . 2010;28:2036-2045.
48. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Hipertensiune arterială nocturnă sau nondipping: care este mai bine asociat cu profilul de risc cardiovascular? *Sunt J hipertens* . 2014;27:680-687.
49. Siven SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. Hipertensiunea cu haină albă și mascată ca factori de risc pentru progresia către hipertensiune arterială susținută: studiul Finn-Home. *J Hipertens* . 2016;34:54-60.
50. Bidlingmeyer I, Burnier M, Bidlingmeyer M, Waeber B, Brunner HR. Hipertensiune izolată de birou : o stare prehipertensivă? *J Hipertens* . 1996;14:327-332.
51. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterări ale structurii cardiace la pacienții cu hipertensiune izolată de birou, ambulatorie sau la domiciliu: date din populația generală (Studiul Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA]). *Circulația* . 2001;104:1385-1392.
52. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T și colab. Hipertensiunea cu blană albă și hipertensiunea mascată sunt asociate cu ateroscleroza carotidiană într-o populație generală: studiul Hisayama. *Accident vascular cerebral* . 2013;44:1512-1517.
53. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Identificarea subiecților cu hipertensiune cu haină albă și tensiune arterială ambulatorie normală persistentă. *Monitor de presă de sânge* . 1996;1:217-222.
54. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al. Incidența pe termen scurt și lung a accidentului vascular cerebral în hipertensiunea cu haină albă. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:203-208.
55. Strandberg TE, Salomaa V. Efectul hainei albe, tensiunea arterială și mortalitatea la bărbați: studiu de cohortă prospectiv. *Eur Heart J* . 2000;21:1714-1718.
56. Dawes MG, Bartlett G, Coats AJ, Juszczak E. Compararea efectelor hipertensiunii de haină albă și a hipertensiunii susținute asupra mortalității într-un cadru de îngrijire primară din Regatul Unit. *Ann Fam Med* . 2008;6:390-396.
57. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Rezultatul cardiovascular în blana albă versus hipertensiunea ușoară susținută: un studiu de urmărire pe 10 ani. *Circulația* . 1998;98:1892-1897.
58. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Tensiunea arterială ambulatorie. Un predictor independent de prognostic în hipertensiunea arterială esențială. *Hipertensiune arterială* . 1994;24:793-801.
59. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshide S, Pickering TG. [Accident vascular cerebral silențios și clinic evident la subiecții japonezi mai în vârstă cu haină albă și hipertensiune arterială susținută]. *J Cardiol* . 2002;39:52-54.
60. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J și colab. Prognosticul hipertensiunii arteriale „mascate" și hipertensiunii „cu haină albă" detectate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale 24 de ore, urmărirea la 10 ani din studiul Ohasama. *J Am Coll Cardiol* . 2005;46:508-515.
61. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Prognosticul cardiovascular al „hipertensiunii mascate" detectată prin automăsurarea tensiunii arteriale la pacienții vârstnici tratați cu hipertensiune arterială. *JAMA* . 2004;291:1342-1349.
62. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Rezultatul cardiovascular la pacienții hipertensivi tratați cu hipertensiune respondentă, mascata, fals rezistentă și adevărată rezistentă. *Sunt J hipertens* . 2005;18:1422-1428.
63. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, et al. Valoarea prognostică pe termen lung a hipertensiunii de blană albă : o perspectivă din utilizarea diagnosticului atât a măsurătorilor tensiunii arteriale, cât și la domiciliu. *Hipertensiune arterială* . 2013;62:168-174.
64. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Hipertensiune mascată netratată și leziuni cardiace subclinice: o revizuire sistematică și meta-analiză. *AM J Hipertens* . 2015;28:806-813.
65. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Hipertensiune arterială mascată netratată și roza aterosclei carotidian: o meta-analiză. *Presă de sânge* . 2015;24:65-71.
66. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Hipertensiunea ambulatorie izolata prezice morbiditatea cardiovasculara la barbatii in varsta. *Circulația* . 2003;107:1297-1302.
67. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și riscul de boli cardiovasculare: un studiu bazat pe populație. *Sunt J hipertens* . 2006;19:243-250.
68. Tomlinson LA, Holt SG, Leslie AR, Rajkumar C. Prevalența hipotensiunii ambulatorii la pacienții vârstnici cu stadiile 3 și 4 de CKD. *Nephrol Dial Transplant* . 2009;24:3751-3755.
69. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogmă contestată: scăderea agresivă a tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi cu boală coronariană poate fi periculoasă? *Ann Intern Med* . 2006;144:884-893.
70. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Roussias LG, Stergiou GS. Monitorizarea la domiciliu versus monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale în diagnosticul de hipertensiune clinică rezistentă și adevărată rezistentă . *J Hum Hipertens* . 2011;26:696-700.
71. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Succesul și predictorii controlului tensiunii arteriale în diverse setări din America de Nord: tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). *J Clin Hypertens. (Greenwich)* . 2002;4:393-404.
72. Hajjar I, Kotchen TA. Tendințe în prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. *JAMA* . 2003;290:199-206.
73. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Caracteristicile clinice ale a 8295 de pacienți cu - hipertensiune arterială rezistentă clasificate pe baza monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:898-902.
74. Persell SD. Prevalența hipertensiunii arteriale rezistente în Statele Unite, 2003-2008. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:1076-1080.
75. Ahmed MI, Calhoun DA. Hipertensiune arterială rezistentă: rea și se agravează. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:1045-1046.
76. Oikawa T, Obara T, Ohkubo T, et al. Caracteristicile hipertensiunii arteriale rezistente determinate de măsurarea tensiunii arteriale auto-măsurate la domiciliu și la birou: studiul J-HOME. *J Hipertens* . 2006;24:1737-1743.
77. Elliott WJ. Prevalența ridicată a hipertensiunii cu haină albă la pacienții hipertensivi rezistenți în Spania. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:889-890.
78. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Diferențele clinice între hipertensivii rezistenți și pacienții tratați și controlați cu trei sau mai puține medicamente. *J Hipertens* . 2012;30:1211-1216.
79. Mancia G, Parati G. Office comparativ cu tensiunea arterială ambulatorie în evaluarea răspunsului la tratamentul antihipertensiv: o meta-analiză. *J Hipertens* . 2004;22:435-445.
80. Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, et al. Scăderea disproporționată a tensiunii arteriale la birou în comparație cu tensiunea arterială ambulatorie de 24 de ore cu tratament antihipertensiv: dependență de nivelurile tensiunii arteriale înainte de tratament. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:1067-1072.
81. Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Atenuarea „efectului de blană albă" prin tratamentul antihipertensiv și regresia afectarii organelor țintă. *Hipertensiune arterială* . 2000;35:614-620.
82. Ben-Dov IZ, Kark JD, Mekler J, Shaked E, Bursztyn M. Fenomenul de haină albă este benign la pacienții tratați: un studiu de mortalitate a tensiunii arteriale ambulatoriu de 14 ani. *J Hipertens* . 2008;26:699-705.
83. Papademetriou V, Doumas M, Faselis C și colab. Stimularea baroreceptorilor carotidieni pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente. *Int J Hipertens* . 2011;2011:964394.
84. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Denervarea simpatică renală în hipertensiune arterială. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2011;20:647-653.
85. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. Document de poziție ESH: denervarea renală - o terapie intervențională a hipertensiunii rezistente. *J Hipertens* . 2012;30:837-841.
86. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat incluși în registrul spaniol ABPM: studiul CARDIORISC Event. *J Hipertens* . 2012;30:713-719.
87. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. Prevalența ridicată a hipertensiunii arteriale necontrolate mascate la persoanele cu hipertensiune arterială tratată. *Eur Heart J* . 2014;35:3304-3312.

13 Hipertensiune Renovasculară și Nefropatie Ischemică



Stephen C. Textor

AVANZĂRI ȘI PUNCTE MAJORE DE EVIDENȚĂ

1. Definirea spectrului de manifestări clinice progresive atribuibile bolii renovasculare
2. Recunoașterea faptului că reducerile moderate ale fluxului sanguin renal nu induc hipoxie sau leziuni tisulare, permițând astfel terapia medicală continuă a hipertensiunii renovasculare.
3. Integrarea rezultatelor studiilor prospective limitate în practica clinică în favoarea terapiei medicale optimizate folosind agenți care blochează sistemul renină-angiotensină.
4. Identificarea subgrupurilor cu risc ridicat care au beneficii de mortalitate asociate cu revascularizarea renală
5. Stabilirea limitelor de adaptare a rinichilor la sângele redus, dincolo de care rezultă hipoxia tisulară și activarea căilor inflamatorii

Au trecut peste 80 de ani de la observațiile inițiale care indică faptul că constricția arterelor renale produce o creștere a presiunii arteriale sistemice. Aceste studii au stabilit rolul principal al rinichilor în reglarea circulației și a tensiunii arteriale. De atunci, leziunile renovasculare ocluzive au fost recunoscute ca o formă majoră de „hipertensiune secundară" și au fost un model aplicat pe scară largă pentru înțelegerea rolului sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS). În termeni clinici, aceasta a produs o odisee a încercărilor chirurgicale și endovasculare de a restabili circulația rinichilor și, în cele din urmă, a condus la blocarea farmacologică a RAAS. Gama de manifestări clinice asociate în special cu boala renovasculară aterosclerotică (RVD) este foarte variabilă și continuă să provoace clinicienii. În ciuda beneficiilor intuitive ale restabilirii fluxului sanguin renal, rezultatele mai multor studii clinice prospective, randomizate, care încearcă să clarifice rolul modern de adăugare a revascularizării renale la terapia medicală optimizată, au fost ambigue. Înscrierea pentru aceste studii a fost împiedicată de istoricul beneficiilor clinice majore după revascularizarea cu succes pentru cazurile de boală severă care a limitat dorința medicilor de a randomiza pacienții. Ca urmare, decizia clinică cu privire la momentul în care să avanseze cu revascularizarea renală revine cel mai frecvent medicilor cu experiență după eșecul terapiei medicale. Se cuvine celor care îngrijesc boli vasculare și renale complexe să fie familiarizați cu fiziopatologia și managementul acestor tulburări.

DEFINIȚIA BOLII

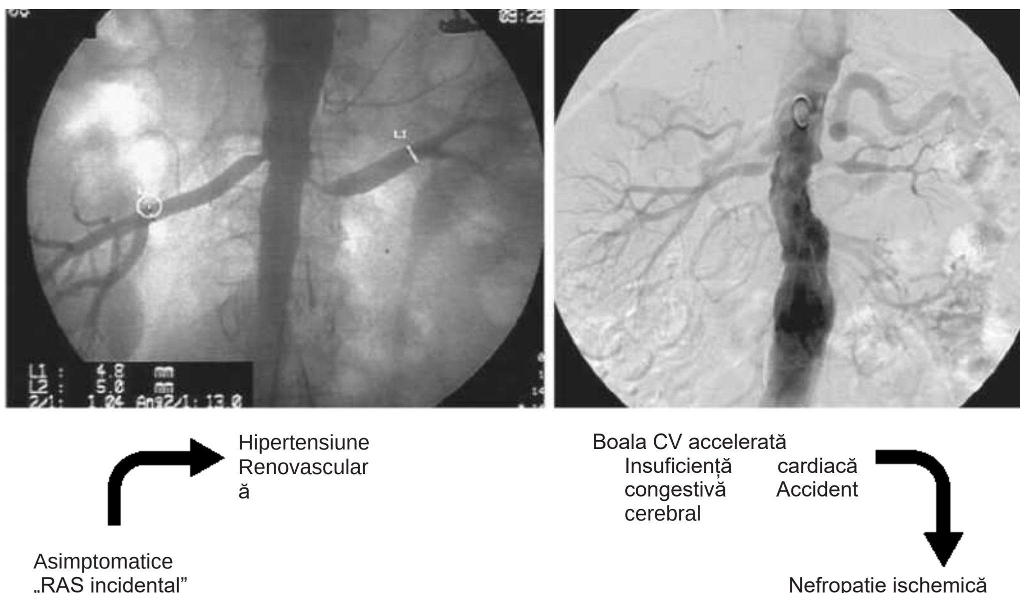
Hipertensiunea renovasculară (RVH) și nefropatia ischemică se referă ambele la afecțiuni clinice legate de boala renovasculară ocluzivă. RVH identifică o varietate de tulburări în care o creștere a presiunii arteriale este indusă de reducerea presiunii de perfuzie renală. Experimentele din anii 1930 au legat perfuzia renală redusă de o creștere a presiunii sistemice. [1] Trebuie subliniat faptul că acest lucru poate apărea la niveluri de presiune renală peste cele care afectează funcția renală, deși o reducere suplimentară a presiunii renale.

fluxul sanguin duce în cele din urmă la sechele suplimentare, inclusiv controlul afectat al volumului, congestie circulatorie și, în cele din urmă, leziuni renale ireversibile. Prin urmare, boala renovasculară ocluzivă (RVD) cuprinde un spectru de tulburări clinice variind de la o boală minoră incidentală până la ocluzie incipientă cu ischemie tisulară, așa cum este ilustrat în Fig. 13.1 pentru boala aterosclerotică . Nefropatia ischemică se referă la afectarea hemodinamică avansată a filtrării glomerulare care amenință în cele din urmă supraviețuirea rinichilor. Recunoașterea acestui spectru și a manifestărilor sale specifice în cadrul unui pacient individual este o responsabilitate importantă a clinicianului cardiovascular sau nefrologului.

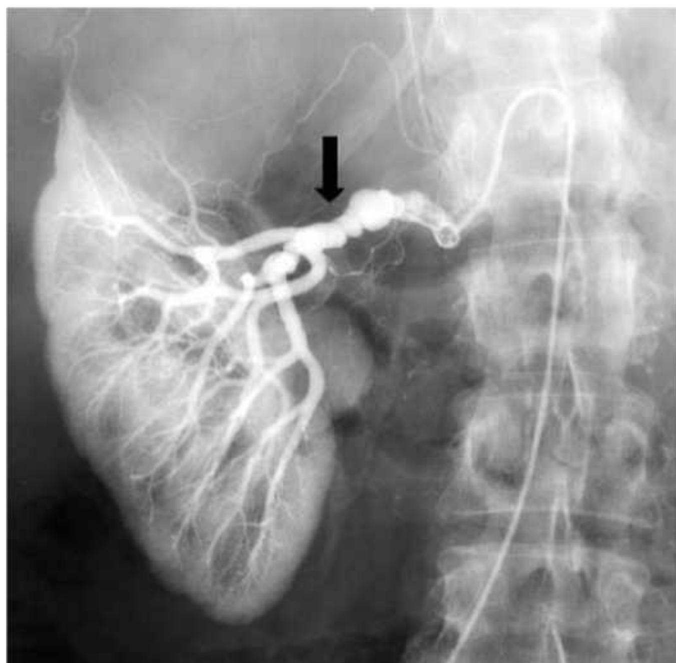
EPIDEMIOLOGIE

În țările occidentale, cauza dominantă (cel puțin 85%) a RVD este stenoza arterei renale aterosclerotice (ARAS). Aceasta se dezvoltă invariabil ca parte a bolii aterosclerotice sistemice care afectează diferite paturi vasculare, inclusiv teritoriile coronariene, cerebrale și vasculare periferice. Factorii de risc pentru ARAS includ înaintarea în vârstă, fumatul, dislipidemia, hipertensiunea esențială preexistentă și diabetul. Studiile comunitare sugerează că până la 6,8% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani au ARAS producând o ocluzie mai mult de 60%. [2] Studiile de screening indică o creștere a prevalenței ARAS detectabile la subiecții hipertensivi de la 3% (vârste între 50 și 59 de ani) la 25% (vârste peste 70 de ani) cu vârste mai înaintate. [3] Studiile imagistice ale pacienților cu boală coronariană simptomatică sau vasculară periferică indică faptul că mai mult de 50% ocluzie a lumenului arterelor renale poate fi detectată la 14% până la 33% dintre astfel de indivizi. [4] Trebuie subliniat faptul că multe astfel de cazuri sunt de natură incidentală și au o importanță hemodinamică sau clinică minimă. RVD aterosclerotică semnificativă clinic apare cel mai adesea ca agravare sau accelerare a creșterii tensiunii arteriale la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială preexistentă. Stabilirea semnificației clinice a RVD aterosclerotică detectată accidental rămâne o provocare, dar trebuie luată în considerare cu atenție înainte de a începe - procedurile intervenționale vasculare.

Cauzele alternative ale RVH derivă din alte leziuni care limitează fluxul care afectează circulația renală. Acestea pot apărea din diverse displazii fibromusculare (FMD), cum ar fi fibroplazia mediană care prezintă de obicei un aspect de „sir de margele" (Fig. 13.2). O anumită formă de febră aftoasă poate fi detectată incidental la până la 3% dintre bărbații sau femeile normotensivi care se prezintă ca potențiali donatori de rinichi. [5] Cele care progresează spre dezvoltarea hipertensiunii renovasculare sunt predominant femei, dintre care unele sunt fumătoare. Această predominanță de gen sugerează că factorii hormonali modulează progresia acestei tulburări și fenotipul ei clinic. Alte tulburări care produc RVH includ trauma renală, ocluzia arterială din disecție sau tromboză și ocluzia embolică a arterei renale (Tabelul 13.1) . În special în Asia de Sud-Est, tulburările vasculare inflamatorii, cum ar fi arterita Takayasu, afectează frecvent



SMOCHIN. 13.1 Vedere schematică a manifestărilor clinice din ce în ce mai severe asociate cu boala renovasculară ocluzivă (RVD). Gradele minore de obstrucție a lumenului se manifestă ca leziuni „incidente” de importanță hemodinamică minimă. Deoarece obstrucția duce la presiuni reduse și flux dincolo de leziune, apar hipertensiune renovasculară și accelerarea evenimentelor cardiovasculare, în special atunci când boala bilaterală este asociată cu excreția de sodiu afectată. În cele din urmă, RVD severă și de lungă durată activează căi de leziune în interiorul parenchimului renal care pot să nu mai depindă în primul rând de efectele hemodinamice ale stenozei și să răspundă doar parțial la restabilirea permeabilității vaselor.



SMOCHIN. 13.2 O angiografie care demonstrează un aspect tipic de „sir de margele” ca exemplu de displazie fibromusculară. Indentarea peretelui vasului reprezintă o serie de țesături interne care reduc perfuzia distală și declanșează hipertensiunea renovasculară . Astfel de leziuni pot răspunde la angioplastia renală transluminală percutanată (PTRA) cu presiune arterială redusă (vezi textul).

asupra circulatiei renale. O formă iatrogenă emergentă de RVD include ocluzia arterelor renale de la grefele de stent aortei endovasculare, pentru care zonele de aterizare pot migra sau pot fi plasate în mod deliberat peste originile arterelor renale. [6] Pierderea funcției renale din cauza compromisului vascular limitează succesul clinic al reparării aortei endovasculare.

FIziopatologie

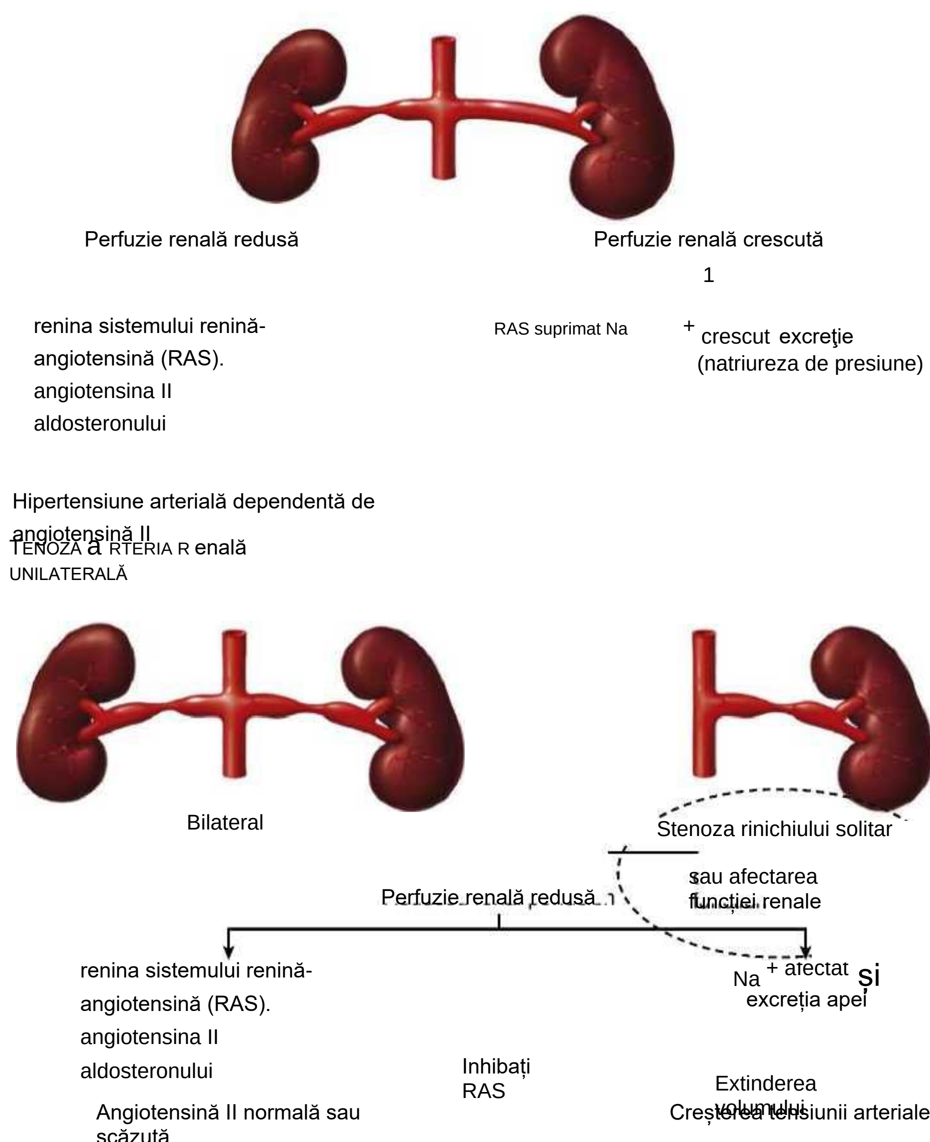
RVH este declanșată inițial de activarea eliberării hormonilor de presiune, în primul rând renina din juxtaglomerular.

TABELUL 13.1 Exemple de leziuni vasculare care produc hipoperfuzie renală și sindromul de hipertensiune renovasculară

Boală unilaterală (analogă cu unilaterală 1-Clip-2-Hipertensiune renală)	• Stenoza arterială aterosclerotică renală • Displazia fibromusculară unilaterală (FMD) • Fibroplazia medială • Fibroplazia perimedială • Fibroplazia intimă • Hiperplazia medială • Anevrism de arteră renală • Embolul arterial • Fistula arteriovenoasa (congenitala/ traumatica) • Ocluzie arterială segmentară (posttraumatică) sau arteriomedioliză segmentară (SAM) • Compresie extrinsecă a arterei renale, de exemplu, feocromocitom • Compresie renală, de exemplu, - tumoră metastatică
Boala Bilaterală sau Solitară rinichi **analog la 1-Clip-1-Kidney Model)**	• Stenoză la o funcționare solitară • Stenoză arterială renală bilaterală • Coartația aortică • Vasculita sistemica (de exemplu, Takayasu, poliarterita) • Boala ateroembolica • Ocluzie vasculară din cauza grefei de stent aortei endovasculare

(Modificat din Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. În: Skorecki K, Taal MW, Chertow GM, Yu ASL, Marsden PA, ed. Brenner and Rector's Rinichiul . *Philadelphia: Elsevier; 2016: 1567-609.)*

aparat din interiorul rinichilor. Renina circulantă acționează asupra substratului său, angiotensinogenul, pentru a elibera angiotensina I, care este convertită în angiotensină II (Ang II) în multe locuri, în special în plămâni. Studiile de-a lungul mai multor decenii au identificat numeroase acțiuni ale Ang II, inclusiv vasoconstricția directă, stimularea eliberării suprarenale de aldosteron și inducerea retenției de sodiu. Ang II mobilizează, de asemenea, mecanisme de presiune suplimentare , cum ar fi căile adrenergice simpatice,



remodelarea vasculară și modificarea vasodilatației dependente de prostaglandine. [7] Studiile experimentale demonstrează că blocarea sistemului renină-angiotensină sau knockout-ul genetic al receptorilor AT-1 împiedică dezvoltarea RVH.[7] Se recunoaște că Ang II induce activarea celulelor T care duce la accelerarea hipertensiunii arteriale și a leziunilor inflamatorii ale organelor terminale.[8] După activarea inițială a RAAS, căile vasoconstrictoare secundare pot deveni dominante, rezultând că blocarea farmacologică a RAAS și/sau revascularizarea renală pot să nu mai inverseze complet RVH.

Au fost propuse două modele clasice de RVH, în funcție de rolul funcțional al rinichiului rămas (rinichiul nestenotic sau „contralateral”) [9]. (Fig. 13.3A și B) . Atunci când rinichiul contralateral este normal, acesta răspunde la creșterea presiunii sistemice cu suprimarea propriei eliberări de renină și excreția sporită de sodiu, denumită *natriureză sub presiune.* Această afecțiune cu 2 rinichi-1 clip se caracterizează prin eliberarea unilaterală de renina în venele renale, niveluri crescute de renină plasmatică
activitatea și presiunea arterială depind în mod demonstrat de efectele presoare ale Ang II. Aceste caracteristici au fost utilizate ca teste de diagnostic pentru a stabili diagnosticul de RVH și răspunsul probabil al hipertensiunii arteriale la revascularizarea rinichiului stenotic. Astfel de teste au fost efectuate în mod obișnuit în epoca revascularizării renale chirurgicale, care vizează în mod specific tratamentul hipertensiunii renovasculare. Cel de-al doilea model a fost desemnat RVD 1-kidney-1-clip în care nu este prezent niciun rinichi contralateral funcțional sau capabil de natriureză sub presiune continuă (vezi Fig. 13.3B). Acest lucru apare de obicei în cadrul unui rinichi care funcționează singur sau al RVD severă care afectează ambii rinichi. Ca urmare, creșterea presiunii sistemice nu mai este compensată de excreția crescută de sodiu, ceea ce duce la extinderea volumului și la reducerea secundară a eliberării de renină din rinichiul stenotic. Aceste evenimente conduc la valori mai scăzute ale activității reninei plasmatice circulante, pierderea lateralizării reninei venei renale și pierderea dependenței detectabile de angiotensină a hipertensiunii arteriale sistemice, cu excepția cazului în care sau până la diureză și

7 TENOZA R enală BILATERALĂ

SMOCHIN. 13.3 A, Reprezentarea răspunsurilor hormonale inițiale la reducerea presiunii de perfuzie renală la un rinichi în prezența unui rinichi „contralateral” normal (hipertensiune renovasculară cu 2 rinichi-1 clip [RVH]) normal. Creșterea presiunii sistemice suprimă eliberarea de renină din rinichiul contralateral și promovează presiune-natriureza din partea controlaterală. B, Rezumatul răspunsurilor hormonale atunci când ambii rinichi sunt stenozați sau în prezența unui rinichi care funcționează singur (denumit RVH 1-rinichi-1-clip).
În acest caz, creșterea inițială a eliberării reninei declanșează o creștere a presiunii și o eventuală retenție de sodiu care suprimă nivelurile circulante ale activității reninei plasmatice. Ambele sunt declanșate inițial de perfuzia renală redusă și pot răspunde cu presiuni arteriale mai scăzute după restabilirea fluxului sanguin renal cu revascularizare. În practică, rinichiul contralateral adesea nu funcționează normal, ceea ce face ca măsurarea clinică a activității reninei plasmatice să aibă o valoare diagnostică limitată.

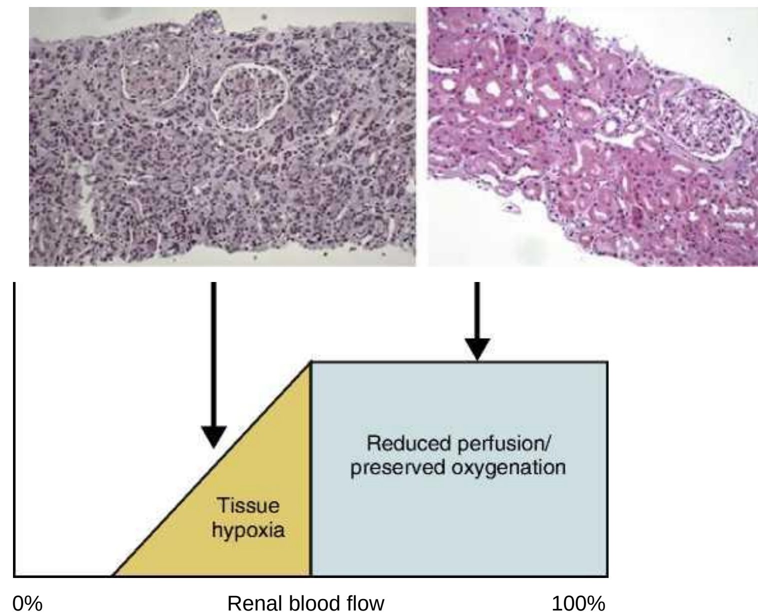


FIG. 13.4 Schematic view of the relationship between reduced renal blood flow and tissue oxygenation in the poststenotic kidney. Moderate reductions in blood flow do not induce overt hypoxia, in part because of overabundant baseline blood flow and in part because of reduced filtration and reabsorptive energy consumption (see text). Such moderate reductions do not necessarily damage kidney parenchyma, as illustrated by the biopsy of the poststenotic kidney on the right. With more severe and prolonged vascular occlusion, however, ischemic nephropathy with hypoxia and inflammatory injury develops as illustrated in the left biopsy. These inflammatory changes with destruction of renal tubules may not reverse after restoring vascular patency. The clinical outcome of renal revascularization therefore depends heavily upon the condition of the poststenotic kidney.

se realizează contracția volumului. În realitate, rinichiul contralateral în hipertensiunea renovasculară cu 2 rinichi-1-clip este rareori complet normal, [11] posibil ca rezultat al leziunilor tisulare din efectele directe ale angiotensinei II și/sau ale altor căi. Ca rezultat, afectarea funcției renale contralaterale afectează în mod obișnuit excreția de sodiu și funcția renală la mulți pacienți cu RVH de lungă durată. Prin urmare, manifestările clinice de laborator la subiecții umani variază foarte mult între extremele prezise de modelele experimentale cu 1 rinichi și 2 rinichi.

„Nefropatia ischemică" este folosită pentru a desemna leziuni renale mal parenchice care se dezvoltă dincolo de leziunile ocluzive vasculare. În mod remarcabil, studiile clinice care utilizează rezonanța magnetică (MR) dependentă de nivelul de oxigen din sânge (BOLD) indică faptul că pot apărea reduceri substanțiale ale fluxului sanguin (până la 35% până la 40%) fără hipoxie tisulară demonstrabilă sau fibroză renală evidentă pe termen lung [12] (Fig. 13.4) . Acest lucru se datorează parțial perfuziei abundente a cortexului renal ca parte a funcției sale de filtrare, reflectată de faptul că mai puțin de 10% din oxigen este necesar pentru îndeplinirea cerințelor energetice ale rinichilor. [13] Medulara, dimpotrivă, este furnizată de arteriole postglomerulare cu flux sanguin mai scăzut și are o extracție mai mare de oxigen datorită transportului de substanțe dizolvate active dependente de energie. [14] Astfel, rinichiul are în mod normal un gradient mare de oxigen cortical-medular cu zone de tensiune redusă a oxigenului în zonele medulare profunde. [15] Reducerile moderate ale fluxului sanguin exercită, prin urmare, doar efecte minore asupra livrării de oxigen către cortex, iar reducerile filtrării glomerulare care rezultă reduc, de asemenea, transportul net de substanțe dizolvate și, prin urmare, reduc cerințele de oxigen în regiunile medulare. Luați împreună, rinichiul se adaptează în mod normal la fluxurile sanguine eterogene și la hipoxie regională. Un corolar important al acestor observații este că terapia medicală a hipertensiunii renovasculare (deși în mod necesar reducând presiunea de perfuzie și fluxul sanguin către rinichiul post stenotic) poate fi tolerată, uneori de mulți ani, fără a induce neapărat leziuni renale parenchimatoase.

Toleranța renală la fluxul sanguin redus are limite, desigur. Reduceri mai severe și prelungite ale fluxului sanguin amenință în cele din urmă atât oxigenarea țesuturilor, cât și viabilitatea rinichiului poststenotic. [16] Studiile RVD atât experimentale, cât și umane indică faptul că hipoxia corticală este în cele din urmă asociată cu activarea căilor inflamatorii. [17] Acestea se caracterizează prin niveluri abundente de citokine proinflamatorii în venele renale, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α , proteina chemoat tractant monocite 1 [MCP-1]), biomarkeri ai leziunii (de exemplu, lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) în plus față de apariția limfocitelor t și a macrofagelor19 în țesutul18 · (vezi Fig. 13.4) . Modificările inflamatorii asociate cu ischemie severă duc la obliterarea tubilor cu eșecul regenerării celulelor epiteliale intratubulare cu glomeruli tubulari rezultați. [20] La un moment dat, aceste procese devin refractare la restabilirea permeabilității vaselor cu revascularizare , în ciuda restabilirii parțiale a fluxului sanguin renal și a inversării hipoxiei tisulare. [21]

DIAGNOSTIC

Manifestări clinice

RVH și nefropatia ischemică sunt diagnosticate în primul rând prin recunoașterea unui sindrom clinic în concordanță cu aceste afecțiuni , în special hipertensiunea arterială progresivă sau secundară cu sau fără boală renală cronică inexplicabilă (IRC). RVD ocluzivă este exprimată într-o serie de manifestări, în general legate de severitatea și/sau durata ocluziei vasculare, așa cum este ilustrat în Fig. 13.1 . Multe leziuni accidentale sunt acum identificate în timpul procedurilor imagistice pentru alte indicații , inclusiv tomografia computerizată (CT) și/sau angiografia RM . Trebuie subliniat faptul că efectele hemodinamice ale ocluziei lumenului, cum ar fi modificările fie ale presiunii translezionale, fie ale fluxului, sunt abia detectabile până când ocluzia lumenului atinge un „nivel critic" în apropierea ocluziei lumenului de 70% până la 80%. [22] Studiile efectuate la oameni supuși unei obstrucții parțiale cu balon a arterei renale indică faptul că pentru a detecta eliberarea măsurabilă de renină sunt necesare reduceri de cel puțin 10% până la 20% ale presiunilor post-obstrucție. [23] Un corolar important este că eșecul identificării unui gradient de presiune într-o astfel de leziune vasculară face puțin probabil ca revascularizarea renală să aibă beneficii hemodinamice detectabile.

Caracteristicile clinice ale RVH aterosclerotice includ modificări rapide ale presiunii arteriale, adesea la subiecții cu hipertensiune arterială preexistentă (Tabelul 13.2) . Vârsta medie a rapoartelor recente de intervenție pentru RVH este peste 70 de ani. Crește presiunea arterială

TABEL 13.2 Sindroame asociate hipertensiunii renovasculare

1. Hipertensiune arterială cu debut precoce sau tardiv (<30 ani >50 ani)
2. Accelerarea hipertensiunii esențiale tratate
3. Deteriorarea funcției renale în hipertensiunea esențială tratată
4. Insuficiență renală acută în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale
5. Edem pulmonar „flash".
6. Insuficiență renală progresivă
7. Insuficiență cardiacă congestivă refractară

„Sindroamele" de mai sus ar trebui să alerteze clinicianul asupra posibilei contribuții a bolii renovasculare la un anumit pacient. Cele trei inferioare sunt cele mai frecvente la pacienții cu boală bilaterală, mulți dintre aceștia fiind tratați ca „hipertensiune arterială esențială" până când apar aceste caracteristici (vezi textul).

TABELUL 13.3 Caracteristici clinice care favorizează hipertensiunea renovasculară

- Durata mai mica de 1 an
- Debut peste vârsta de 50 de ani
- Fundi optici de gradul 3-4
- Băuturi abdominale/alte boli vasculare

odată cu vârsta în societățile occidentale, astfel încât majoritatea acestor indivizi vor fi identificat anterior hipertensiunea arterială. Recunoașterea progresiei recente și a creșterii cerințelor de medicamente antihipertensive ar trebui să ridice problema unui proces secundar suprapus, cum ar fi RVH aterosclerotică. În comparație cu hipertensiunea arterială esențială, pacienții cu RVH au o activare mai evidentă a sistemului renină-angiotensină și o activare crescută a nervului simpatic, uneori asociată cu fluctuații și variabilitate largi de presiune. Descoperirile clinice care sugerează RVH spre deosebire de hipertensiune arterială esențială sunt enumerate în Tabelul 13.3 . Manifestările organelor țintă, inclusiv leziunea vasculară, hipertrofia ventriculară stângă și disfuncția renală sunt mai frecvente cu RVH în comparație cu subiecții de vârstă egală cu hipertensiune arterială esențială de niveluri similare. [24]

Pe baza caracteristicilor clinice numai, unii autori indică faptul că un sistem de scor bazat pe vârstă, sex, istoricul de fumat, debutul recent al hipertensiunii arteriale și creatinina serică crescută permite estimări excelente ale probabilității pretest de a identifica leziunile renovasculare. [25]

Prezența RVD și RVH ocluzive poate accelera manifestările altor boli vasculare. Controlul afectat al volumului legat de RVD agravează congestia circulatorie asociată cu disfuncția ventriculară stângă. Când RVD declanșează creșteri suplimentare ale presiunii arteriale, - rezistența rezultată la fluxul ventricular stâng poate precipita insuficiența cardiacă congestivă, uneori denumit edem pulmonar „flash". [26,27] Acesta este un sindrom clinic recunoscut și este adesea asociat cu înrăutățirea rapidă a funcției renale, deoarece presiunea arterială este scăzută și/sau se realizează diureza. Serii observaționale raportează rate mai mari de mortalitate și reinterne la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă combinată și RVD. [28,29]

În cele din urmă, RVD aterosclerotică progresivă duce la pierderea funcției renale în rinichii afectați. Studiile prospective, inclusiv ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) și CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) indică faptul că 15% până la 22% dintre subiecții cu RVD progresează la un „endpoint" renal pe o perioadă de urmărire între 3 și 4 ani. [30] Ca aspect practic, stabilirea dacă această progresie pune o problemă clinică la un anumit individ este adesea elementul central în managementul RVD aterosclerotic.

Examenul fizic

Revizuirea detaliată a măsurării tensiunii arteriale depășește domeniul de aplicare al acestui capitol (pentru mai multe informații, consultați recomandările Asociației Americane de Inimă). [31] Sânge ambulator monitorizarea presiunii cu RVH identifică în mod obișnuit ritmuri circadiene perturbate zi-noapte cu pierderea căderii nocturne normale . [32] Examenul retinian poate evidenția modificări vasculare ale hipertensiunii arteriale pe termen lung, deși gradul acestora este notoriu variabil între medici. Pulsurile periferice pot fi diminuate și/sau asimetrice ca urmare a bolii ocluzive vasculare în alte paturi vasculare. Zgomotele audibile sunt uneori auzite peste abdomen și/sau alte locuri vasculare, cum ar fi regiunile carotide sau aortice, dar sunt nespecifice și relativ insensibile. Alte dovezi ale bolii ocluzive arteriale periferice, inclusiv claudicația, diferențele de temperatură, pierderea perfuziei membrelor cu înălțare, căderea părului peste extremități și leziuni ateroembolice periferice pot oferi indicii pentru boala arterială periferică subiacentă.

Studii de laborator

Valorile generale ale nivelurilor hematologice și ale electroliților sunt normale sau în concordanță cu gradul de reducere a ratei de filtrare glomerulară (GFR) (stadiul CKD). Creșteri inexplicabile ale creatininei serice merită o evaluare suplimentară cu cel puțin imagistică duplex cu ultrasunete. Analizele de urină sunt de obicei „fate", cu puține elemente celulare sau proteinurie. Prezența albuminuriei semnificative (sau creșterea raportului albumină/creatinină urinară) ar trebui să ridice în considerare alte tulburări renale parenchimatoase, inclusiv nefropatia diabetică.

Măsurarea activității reninei plasmatice circulante merită luată în considerare. După cum s-a menționat anterior, nivelurile crescute sunt în concordanță cu RVH, deși retenția de sodiu, efectele medicamentului și tranziția către căi presoare alternative lasă uneori aceste niveluri normale sau scăzute. Examinarea raportului aldosteron/renină este de obicei în concordanță cu excesul secundar de aldosteron și poate explica hipokaliemia observată fie spontan, fie în timpul terapiei diuretice. Aceste niveluri hormonale și electrolitice sunt afectate de mulți alți factori, ceea ce face ca valoarea lor diagnostică să fie limitată. Ele sunt cele mai utile atunci când sunt pozitive și identifică modele distinct anormale.

Măsurarea nivelurilor de renina din vena renală a fost efectuată în mod obișnuit în timpul planificării procedurilor chirurgicale ale arterei renale, când aceasta a fost terapia primară pentru RVH. Identificarea lateralizării vizibile la rinichiul poststenotic împreună cu suprimarea - eliberării de renină din rinichiul contralateral a fost asociată cu o reducere substanțială a presiunii la peste 90% dintre subiecți. [33] Încă o dată, utilitatea acestei proceduri este limitată de condițiile variabile în care sunt efectuate măsurătorile, care sunt adesea asociate cu administrarea de soluție salină în timpul procedurii imagistice care suprimă renina. Prin urmare, eșecul identificării lateralizării a fost asociat cu îmbunătățirea tensiunii arteriale în cel puțin 50% din cazuri, făcându -l cu sensibilitate și specificitate limitate. S-a demonstrat că măsurătorile repetate după epuizarea sodiului „demaschează" lateralizarea venei renale și identifică RVH. [34] Ca măsură clinică , identificarea unui anumit rinichi ca „rinichi presor" cu eliberare unilaterală de renină este cea mai utilă atunci când se analizează o nefrectomie terapeutică pentru controlul tensiunii arteriale.

Studii imagistice

Stabilirea diagnosticului de RVD ocluzivă necesită în mod intrinsec demonstrarea obstrucției arteriale renale. Prin urmare, studiile imagistice sunt o condiție sine qua non pentru acest diagnostic. Înainte de a începe proceduri detaliate de imagistică, dintre care unele sunt costisitoare și potențial periculoase, clinicienii ar face bine să stabilească exact ce obiective ar trebui să fie ale studiului imagistic. Scopul este pur și simplu de a identifica dacă una sau ambele artere au o boală ocluzivă evidentă? Este pentru a stabili viabilitatea și caracteristicile funcționale ale rinichiului poststenotic? Este pentru a identifica locația specifică și severitatea RVD pentru revascularizare? Este pentru a identifica informațiile de gradient translezional și/sau răspunsul la revascularizare? Poate cele mai multe



important, în ce măsură condițiile clinice ale pacientului specific justifică acționarea asupra datelor imagistice, în special în ceea ce privește fie revascularizarea renală, fie nefrectomie? Ca rezultat, alegerea și ritmul imagisticii diagnostice depind parțial de răspunsul la terapia medicală și de starea clinică a pacientului specific.

Ultrasonografie duplex

Ultrasonografia renală Duplex Doppler este un instrument excelent de imagistică inițială și oferă atât un anumit grad de evaluare funcțională, cât și structurală. Deoarece este relativ ieftină , ecografia poate fi utilizată pentru a urmări pacienții în serie și pentru a evalua permeabilitatea vasculară după revascularizare. Viteza sistolică de vârf (PSV) are cele mai înalte caracteristici de performanță și atinge o sensibilitate de 85% și o specificitate de 92% pentru diagnosticul RVD aterosclerotic în laboratoare cu experiență. [35] Un exemplu de PSV extrem de ridicat este ilustrat în Fig. 13.5 . Limitările acestei tehnici depind de dependența ei de abilitățile operatorului și de obiceiul corpului pacientului, ceea ce duce la estimări ale preciziei raportate care variază de la 60% la mai mult de 90%. Indicele rezistiv (RI) este determinat din caracteristicile fluxului arterial segmentar. RI este definită ca înălțimea vitezei sistolice de vârf minus înălțimea vitezei diastolice terminale (EDV) împărțită la viteza sistolice de vârf (RI= (PSV - EDV) ÷ PSV) și astfel reflectă starea caracteristicilor fluxului în microcirculația renală dincolo de arterele renale principale. Un RI crescut indică un flux diastolic limitat și poate reflecta boala parenchimatoase intrinsecă sau a vaselor mici. În combinație cu constatările clinice, RI a fost promovat ca un parametru util pentru a prezice beneficiul după revascularizare.

Rapoartele inițiale indică faptul că pacienții cu IR sub 0,8 înainte de angioplastie au rezultate mai bune atât în ceea ce privește tensiunea arterială, cât și funcția renală, comparativ cu cei cu IR peste 0,8, [36.] după cum am analizat. Alți autori găsesc o separare mai puțin consistentă pe baza rezistenței arterelor segmentare, deși starea generală a rinichiului poststenotic și recuperarea probabilă după revascularizare sunt mai bune cu un IR scăzut. [33] Prin urmare, încrederea în RI ca parametru predictiv pentru gestionarea ARAS rămâne ambiguă. Interpretarea noastră a acestor studii este că RI mai scăzut este probabil asociat cu caracteristicile mai păstrate ale fluxului renal și cu o funcție renală mai bună în general, dar nu ar trebui să fie determinantul final în ceea ce privește decizia de revascularizare.

Tomografie computerizată și angiografie prin rezonanță magnetică

Progresele în tehnologia imagistică favorizează utilizarea extinsă a - angiografiei CT cu multidetector spiralat (CTA) și a angiografiei prin rezonanță magnetică (MRA) ca metode valide de vizualizare a ARAS. În comparație cu angiografia renală pe bază de cateter, aceste modalități sunt mai puțin invazive, permit imagistica multiplanară a arterelor și a țesuturilor moi și sunt potrivite pentru analiza de reconstrucție complexă. [37] CTA și MRA au o acuratețe comparabilă, atingând sensibilitatea și specificitatea peste 90% într-un număr de studii cu un singur centru comparativ cu angiografia cu cateter. Utilizarea ARM cu contrast cu reținere a respirației la 96 de pacienți renovasculari fără displazie fibromusculară a demonstrat că ARM are o sensibilitate de 97% și o valoare predictivă negativă de 98% pentru detectarea stenozelor arterei renale de cel puțin 60%. Este prezentat un exemplu de angiografie RM

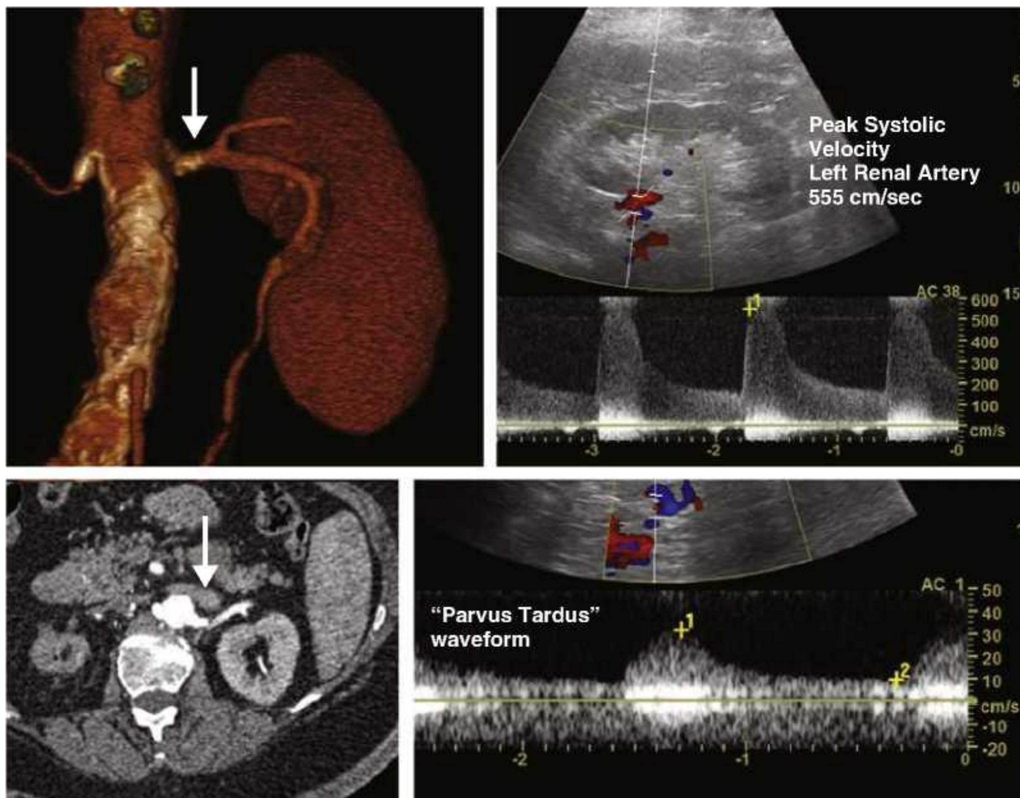


FIG. 13.5 Determining both the hemodynamic effects of vascular occlusive disease and the condition of the poststenotic kidney may benefit from combined imaging modalities. The upper left panel depicts a reconstructed computed tomography angiogram from a 72-year-old woman with a solitary functioning kidney. Duplex ultrasound (upper right panel) identifies peak systolic velocities of 555 cm/sec that reflect a severe degree of vascular occlusion, although the nephrogram appears well-preserved. The delayed upstroke illustrated as a parvus tardus segmental arterial waveform confirms the sluggish arterial flow (lower right panel) produced by an arterial plaque extending from the aortic orifice (lower left). This individual had developed serum creatinine values above 4.5 mg/dL during antihypertensive drug therapy with an angiotensin receptor blocker (ARB). Withdrawal of the ARB was associated with reduction in serum creatinine, but severe hypertension and episodes of flash pulmonary edema. Renal revascularization was associated with elimination of episodes of congestive heart failure, reinstitution of ARB therapy, and stable kidney function with serum creatinine 1.7 mg/dL. This individual would not have been a candidate for prospective, randomized trials such as CORAL. *(Modified from Textor SC, McKusick MM. Renal artery stenosis: if and when to intervene.* Curr Opin Nephrol Hypertens. *2016;25:144-151.)*

în Fig. 13.6A . Chiar dacă CTA oferă în prezent o rezoluție spațială mai bună, MRA are avantajul de a evita radiațiile. Principalele limitări ale acestor studii imagistice includ riscul de nefropatie de contrast cu CTA și preocupările cu privire la potențialul de fibroză sistemică nefrogenă la pacienții cu ARM care primesc contrast cu gadoliniu cu insuficiență renală semnificativă (GFR < 30 ml/min/1,73 m ^{2}).

Rezonanța magnetică dependentă de nivelul de oxigen din sânge

Imagistica RM dependentă de nivelul de oxigen din sânge (BOLD) a fost aplicată pentru a examina oxigenarea țesuturilor din rinichi dincolo de o leziune ocluzivă vasculară. [38,39] Această tehnică se bazează pe proprietățile paramagnetice ale deoxihemoglobinei, nu necesită contrast și permite estimarea în timp real a livrării și consumului de oxigen. Studiile experimentale și clinice identifică un gradient major de oxigen între zonele corticale și medulare profunde ale rinichiului, care este amplificat în boala ocluzivă vasculară severă. [40] Optimizarea analizei sale rămâne dificilă, iar imagistica BOLD rămâne în primul rând un instrument de cercetare, deși poate identifica atât rinichiul întreg, cât și hipoxia corticală asociată bolilor vasculare. [41]

Studii cu radionuclizi: renografia cu captopril

Studiile cu radionuclizi care utilizează captopril au fost utilizate pentru a evalua RVD. Acidul dietilentriaminpentaacetic (DTPA) și mercapto-acetiltriglicina (MAG 3) sunt agenții cei mai des utilizați, cei din urmă fiind mai fiabili în insuficiența renală . Criteriile pentru RVD includ (1) o scădere a vârstei procentuale de absorbție a izotopului de către rinichiul afectat la mai puțin de 40% din total, (2) timpul întârziat pentru absorbția maximă a izotopului la mai mult de 10 până la 11 minute, cu mult peste valoarea normală de 6 minute și (3) excreția întârziată cu reținerea izotopului la 2 până la 25 min. Adăugarea captoprilului și compararea cu o renogramă inițială (noncaptopril) permit estimarea rolului funcțional al angiotensinei în menținerea filtrării glomerulare. Cu toate acestea, acest test nu distinge în mod fiabil ARAS unilateral și bilateral. În rândul pacienților cu boală bilaterală, a fost identificată asimetrie în rinichiul mai grav afectat, dar prezența sau absența stenozei în rinichiul contralateral nu a putut fi asigurată. Important, sensibilitatea și specificitatea renogramei scad odată cu scăderea funcției renale, în special la pacienții care au niveluri de creatinine serice mai mari de 2 mg/dL. Ca urmare,

renografia izotopică este mai puțin utilizată în epoca actuală și are valoare în primul rând pentru a evalua funcția relativă a fiecărui rinichi înainte de a lua în considerare nefrectomia terapeutică a unui rinichi „presor". [42]

Angiografie intraarterială

Angiografia intraarterială rămâne în prezent standardul de aur pentru definirea anatomiei vasculare și a leziunilor stenotice în rinichi. Adesea este finalizată în momentul unei intervenții planificate , cum ar fi angioplastia endovasculară și/sau stentarea (Fig. 13.7). Screening-ul sau angiografia drive-by este efectuată mai rar, deoarece publicarea unor studii prospective randomizate care sugerează beneficii limitate de la revascularizarea renală pentru pacienții stabili cu boală renovasculară aterosclerotică (vezi mai târziu). Prin urmare, procedurile endovasculare pentru leziunile RVD ar trebui în mod normal să fie limitate la indivizii cu indicații puternice pentru revascularizare renală.

Toxicitatea pentru contrast rămâne o problemă cu agenții convenționali cu iod. Au fost efectuate proceduri cu ultrasunete intravasculare folosind papaverină pentru a evalua rezerva de flux dincolo de leziunile stenotice. Studiile anterioare ale gradienților de presiune măsurați în leziunile stenotice nu au reușit să prezică răspunsul clinic la revascularizarea renală. Măsurătorile care utilizează sonde cu sârmă cu profil redus, disponibile în prezent, indică, totuși, o relație între gradienții de presiune și activarea sistemului renină-angiotensină. [23] Rezultatele pacienților cu gradienți de presiune translezional măsurați după vasodilatație sugerează că măsurarea gradientului sistolic hiperemic peste 21 mm Hg prezice cel mai precis stenoza de grad înalt (în medie 78% prin ultrasonografie intravasculară) și un răspuns benefic al tensiunii arteriale după stentarea. [43]

Diagnostic diferențial

RVH rămâne unul dintre cei mai frecventi factori care contribuie la - hipertensiune arterială rezistentă. Diagnosticul diferențial pentru hipertensiune arterială rezistentă cuprinde alte cauze secundare, inclusiv apneea obstructivă în somn, boli renale primare, - producția/activitatea inadecvată de aldosteron și altele. [44] Cel mai frecvent , se pune întrebarea dacă disfuncția renală reprezintă leziuni renale parenchimatoase din cauza hipertensiunii în sine (nefroscleroză hipertensivă). Acesta din urmă este în mare măsură un diagnostic de excludere și a fost pus la îndoială dacă sau nu

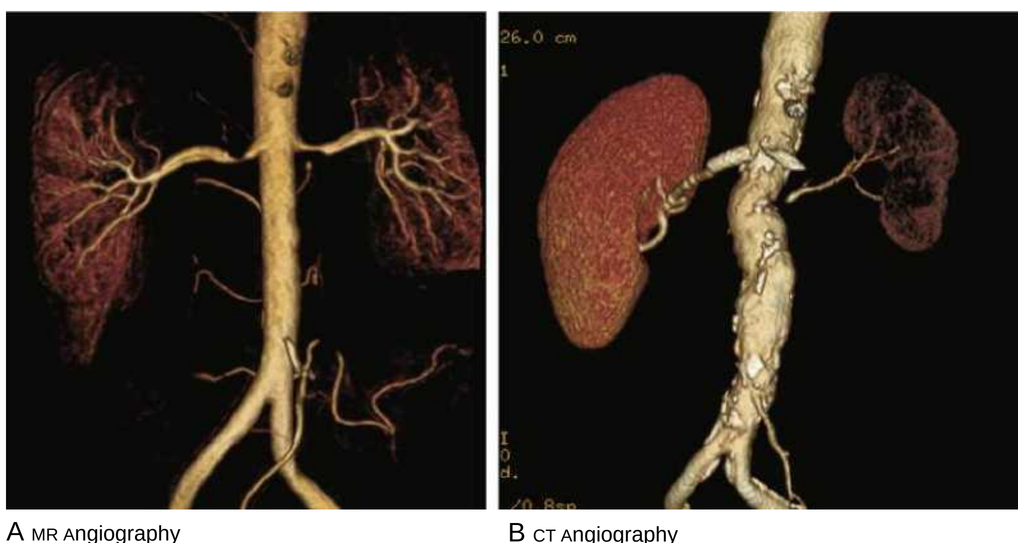


FIG. 13.6 A, Magnetic resonance angiogram (MRA) with gadolinium identifying bilateral renal arterial stenosis in an individual treated with "mantle" radiation more than twenty years earlier. MRA offers excellent imaging of the main renal vessels, although gadolinium has been associated with nephrogenic systemic fibrosis in subjects with reduced glomerular filtration rate (less than 30 mL/min/1.73 m^2). B, Computed tomography angiogram with iodinated contrast can provide excellent vascular imaging and delineation of perfusion nephrogram. This individual has well-preserved parenchyma beyond a vascular stent to the right renal artery, but major occlusive disease and reduction in tissue perfusion to the left kidney.

formele nemaligne de hipertensiune arterială duc de fapt la insuficiență renală. [45] Studii recente indică faptul că alți factori, inclusiv - predispoziția genetică specifică la afro-americani, pot determina riscul de disfuncție renală la astfel de indivizi. Unii indivizi au boală a vaselor mici cu sau fără fenomene trombotice care imită RVD a vaselor mari, pentru care se poate face puțin în prezent. Excluderea RVD este un pas important de diagnostic în evaluarea disfuncției renale altfel inexplicabile, cu sau fără hipertensiune arterială.

TRATAMENTUL RENOVASCULAR HIPERTENSIUNEA ȘI NEFROPATIA ISCHEMICĂ

Puține afecțiuni au suferit schimbări de paradigmă mai radicale în nefrologie decât gestionarea RVH. Rămâne un prototip pentru cauzele reversibile ale hipertensiunii arteriale secundare, în măsura în care restabilirea permeabilității vaselor (vezi Fig. 13.7) și presiunile de perfuzie uneori pot scădea tensiunea arterială la normal. Acest lucru este aplicabil în special persoanelor mai tinere, cum ar fi femeile cu hipertensiune renovasculară din boală fibromusculară, a căror hipertensiune uneori regresează complet cu angioplastia arterei renale de succes din punct de vedere tehnic. [46] Prin contrast, persoanele în vârstă cu boală vasculară aterosclerotică răspândită și hipertensiune arterială preexistentă vor necesita probabil o terapie antihipertensivă medicală continuă, indiferent de succesul revascularizării. Înainte de apariția agenților capabili să blocheze sistemul renină-angiotensină, terapia medicamentoasă controla eficient RVH în aproximativ 40% până la 50% din timp. După introducerea acestor agenți, terapia medicală a atins tensiunea arterială țintă în mai mult de 80% din timp, deși pot fi necesari mai mulți agenți. [47] Selectarea abordării optime pentru acești indivizi pe termen lung rămâne o provocare majoră pentru clinicieni.

Managementul RVH începe cu optimizarea terapiei medicale , care include în mod necesar renunțarea la consumul de tutun, introducerea statinelor, controlul glicemiei și un tratament eficient antihipertensiv, cel mai adesea incluzând fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) fie un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) [48] (Fig. 13.8) . Evaluarea subiecților înrolați în studiul CORAL indică faptul că doar 50% dintre pacienții cu RAS aterosclerotic au fost tratați cu ACE/ARA înainte de randomizare, [49.] în ciuda mai multor rapoarte din registru privind un beneficiu de supraviețuire. [48,50] Astfel de rapoarte sugerează că terapia ACE/ARB este subutilizată la pacienții cu RVH, în special în Statele Unite și pentru pacienții cu RFG redus. Dacă această abordare medicală atinge niveluri excelente ale tensiunii arteriale cu stabil

funcția renală, nu pot fi necesare alte acțiuni, în afară de supravegherea progresiei bolii.

Ateroscleroza este intrinsec progresivă, deși cu rate variabile între indivizi. Presiunile de perfuzie poststenotică sunt mai mici decât cele din aortă sau nivelurile de pretenoză, supunând astfel rinichiul la o perfuzie renală redusă. După cum sa menționat mai devreme, rinichiul poate tolera reduceri moderate ale presiunii fără a dezvolta hipoxie tisulară sau leziuni renale structurale, [51] uneori de mulți ani. La un moment dat, însă, se dezvoltă hipoxia evidentă, împreună cu leziuni inflamatorii. Filtrarea glomerulară la presiunea de perfuzie renală redusă depinde în cele din urmă de efectele arteriolare postglomerulare ale angiotensinei II. Prin urmare, blocarea RAAS este capabilă în special să reducă presiunea de filtrare la niveluri critice de perfuzie renală. Pierderea progresivă a RFG la astfel de pacienți se poate recupera uneori substanțial prin păstrarea acestor inhibitori ACE și/sau ARA, așa cum au susținut unii în mod obișnuit. [52] O astfel de dependență critică semnalează aproape niveluri critice ale bolii ocluzive care pot beneficia de revascularizarea renală.

Revascularizare renală

Restabilirea fluxului sanguin la rinichi dincolo de o leziune stenotică este o abordare evidentă pentru ameliorarea hipertensiunii renovasculare și stoparea leziunii ocluzive vasculare progresive. O schimbare majoră de la reconstrucția chirurgicală a urmat în anii 1990 în favoarea procedurilor de stent endovascular. Deși unii pacienți beneficiază enorm, procedurile de revascularizare au atât beneficii, cât și riscuri. Cu pacienții în vârstă care dezvoltă stenoză de arteră renală în contextul hipertensiunii preexistente, probabilitatea de vindecare a hipertensiunii este mică, în special în boala aterosclerotică. Deși - complicațiile nu sunt frecvente, ele pot fi catastrofale, inclusiv boala ateroembolica și disecția aortică. A ști când beneficiile revascularizării depășesc riscurile este esențial pentru dilema gestionării bolii renovasculare.

Angioplastie pentru boli fibromusculare

Cele mai multe leziuni ale fibroplaziei mediale sunt localizate la o distanta de ostiul arterei renale. Multe dintre acestea au mai multe benzi în interiorul vasului, care pot fi traversate și deschise cu succes prin angioplastia cu balon. Experiența din anii 1980 a indicat rate de succes tehnic de peste 94%. Unele dintre aceste leziuni (aproximativ 10% până la 15%) dezvoltă restenoză



FIG. 13.7 Angiograms of high-grade atherosclerotic renovascular disease before (left panel) and after (right panel) technically successful endovascular renal artery stenting. The ability to restore vessel patency using endovascular techniques allows treatment of many individuals previously not suited to surgical repair. Using low-profile guidewires and careful techniques, serious complication rates in experienced centers have fallen, for example, to less than 3% in CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions).[7]

pentru care s-au folosit proceduri repetate. Beneficiul clinic în ceea ce privește controlul tensiunii arteriale a fost raportat în studiile privind rezultatele observaționale la 65% până la 75% dintre pacienți, deși ratele de vindecare sunt mai puțin sigure. [53] Vindecarea hipertensiunii arteriale, definită ca niveluri susținute ale tensiunii arteriale mai mici de 140/90 mm Hg, fără medicamente antihipertensive, poate fi obținută la 35% până la 50% dintre pacienți. Predictorii de vindecare (tensiunea arterială normală fără medicație peste 6 luni după angioplastie) includ tensiunea arterială sistolica mai mică, vârsta mai mică și durata mai scurtă a hipertensiunii arteriale. Majoritatea pacienților cu febră aftoasă sunt femei și, în general, au mai puține boli aortice și prezintă un risc mai mic de complicații majore ale angioplastiei. Majoritatea clinicienilor sunt în favoarea intervenției timpurii pentru pacienții hipertensivi cu febră aftoasă, cu speranța de a reduce cerințele de medicamente antihipertensive după angioplastia de succes.

Angioplastie și stenting pentru stenoza arterei renale aterosclerotice

Angioplastia singură nu reușește în mod obișnuit să mențină permeabilitatea leziunilor aterosclerotice proximale sau ostiale, în parte din cauza reculului extins al plăcii care se extinde în porțiunea principală a aortei. Aceste leziuni dezvoltă restenoză rapid chiar și după succesul timpuriu. Introducerea stenturilor endovasculare oferă un avantaj incontestabil. Un exemplu de stentare reușită a arterei renale este prezentat în Fig. 13.7 . Pe măsură ce succesul tehnic continuă să se îmbunătățească, multe rapoarte sugerează un succes tehnic de aproape 100% în permeabilitate timpurie a vaselor, deși ratele de restenoză în stent continuă să atingă 14% până la 25%. [54]

Mai multe studii observaționale sugerează că progresia insuficienței renale atribuită nefropatiei ischemice poate fi redusă prin proceduri endovasculare. Harden și asociații au prezentat diagrame reciproce ale creatininei la 23 (din 32) pacienți sugerând că panta pierderii RFG ar putea fi modificată în mod favorabil după stentarea arterei renale. [55] Trebuie subliniat faptul că 69% dintre pacienți s-au îmbunătățit sau s-au stabilizat, ceea ce indică faptul că 31% s -au agravat, în concordanță cu rezultatele altor serii. Poate că cele mai convingătoare date de grup în acest sens derivă din măsurarea în serie a funcției renale la 33 de pacienți cu stenoză de grad înalt (>70%) la întreaga masă renală afectată (boală bilaterală sau stenoză la un rinichi care funcționează singur) cu creati nouă niveluri între 1,5 și 4,0 mg/dL. Urmărirea pe o medie de 20 de luni indică faptul că panta pierderii GFR a fost convertită de la negativ (-0,0079 dL/mg pe lună) la pozitiv (0,0043 dL/mg pe lună). [56] Aceste studii sunt de acord cu alte observații conform cărora supraviețuirea pe termen lung este redusă în cazul bolilor bilaterale și că potențialul de disfuncție renală și risc accelerat de boli cardiovasculare este cel mai mare la astfel de pacienți. [29,57]

Teste de tratament

În ultimele două decenii, mai multe RCT prospective au încercat să cuantifice rolul revascularizării renale atunci când sunt adăugate la terapia medicală. Trei studii timpurii în hipertensiunea renovasculară din anii 1990 au abordat valoarea adăugată a reparării endovasculare folosind PTRA fără stentare în comparație cu terapia medicală pentru RVH aterosclerotică. Ratele de încrucișare pentru eșecul terapiei medicale au variat între 22% și 44%, sugerând un rol pentru PTRA în hipertensiunea refractară , deși analizele generale ale intenției de tratare au fost negative. [58] A existat un beneficiu mai mare al tensiunii arteriale după PTRA la cei cu stenoză bilaterală a arterei renale.

Studiile prospective recente includ STAR (Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Prevention of Progress of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery), ASTRAL și CORAL, așa cum sunt rezumate în Tabelul 13.4 . În unele cazuri, revascularizarea a atins niveluri ușor îmbunătățite ale tensiunii arteriale și/sau a redus cerințele de medicamente, dar diferențele au fost minore. Nu au fost identificate beneficii definitive în ceea ce privește recuperarea funcției renale , controlul tensiunii arteriale sau reducerea evenimentelor vasculare comore grave în niciunul dintre aceste studii cu o durată de 3 până la 5 ani. [59,60] Aceste rezultate negative au atenuat argumentul pentru intervenția precoce în RVD aterosclerotică. Ca

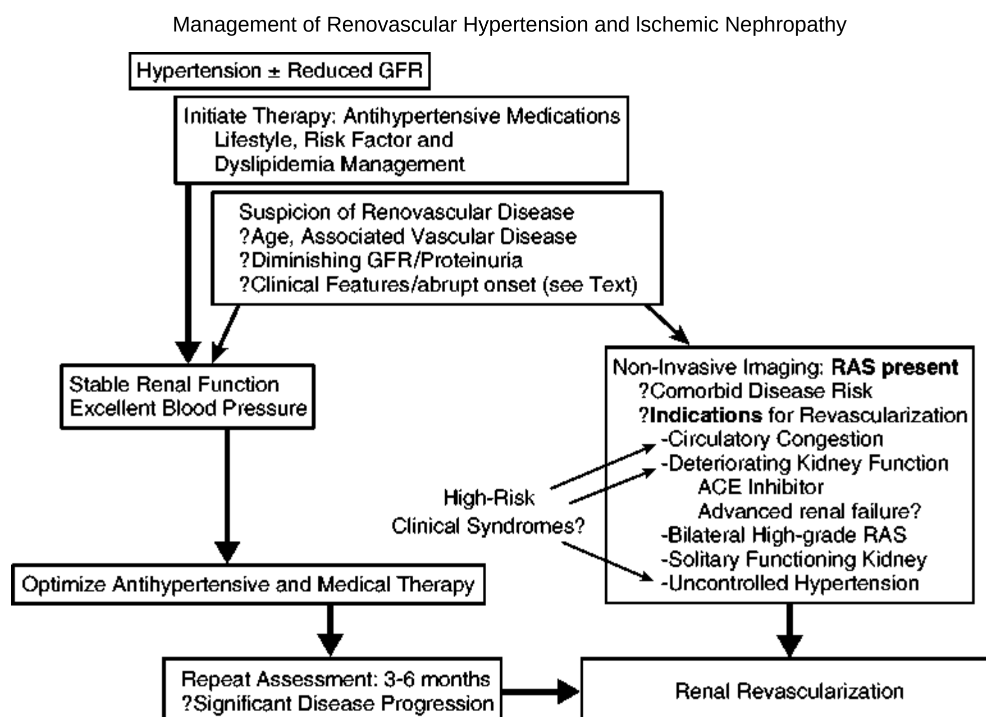


FIG. 13.8 Schematic algorithm for the management of renovascular hypertension and ischemic nephropathy. The overriding goal is lower morbidity associated with hypertension by reaching goal blood pressure with preserved kidney function. Should that not be achievable by medical therapy or should renovascular disease progress to produce "high-risk clinical syndromes" as shown, renal revascularization should be considered, either by endovascular or surgical intervention (see text). *(Modified from Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. In: Skorecki K, Taal MW, Chertow GM. Yu ASL, Marsden PA, ed.* Brenner and Rector's The Kidney. *Philadelphia: Elsevier; 2016: 1567-1609.)*

TABLE 13.4 Randomized Clinical Trials: Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty With Stenting Versus Medical Therapy Alone for Renal Function and/or Cardiovascular Outcomes With Atherosclerotic Renovascular Disease

TRIALS	N	POPULATION	INCLUSION CRITERIA	EXCLUSION CRITERIA	OUTCOMES
STAR (2009) 10 centers f/up 2 years	Med Tx:76 PTRA: 64	Patients with impaired renal function, ostial ARVD detected by various imaging studies and stable blood pressure on statin and aspirin	ARVD >50% Creatinine clearance <80 mL/min/1.73 m^2 Controlled blood pressure one month before inclusion	Kidney <8 cm and, renal artery diameter <4 mm, eCrCl < 15 mL/min per 1.73 m2, DM with proteinuria (>3 g/d), malignant hypertension	No difference in GFR decline (primary endpoint ≥20% change in clearance), but many did not undergo PTRA due ARVD <50% on angiography Serious complication in the PTRA group Study was underpowered
ASTRAL (2009) 57 centers f/up 5 years	Med Tx:403 PTRA: 403	Patients with uncontrolled or refractory hypertension or unexplained renal dysfunction with unilateral or bilateral ARVD on statin and aspirin	ARVD substantial disease suitable for endovascular intervention and patient's doctor uncertainty of clinical benefit from revascularization	High likelihood of PTRA in <6 months Without ARVD, previous ARVD PTRA FMD	No difference in BP, renal function, mortality, CV events (primary endpoint: 20% reduction of the mean slope of the reciprocal of the serum creatinine level) Substantial risk in the PTRA group
CORAL (2014) 109 centers f/up 5 years	Med Tx:480 PTRA:467	Hypertension 2 or more antihypertensives or CKD stage ≥3 with ARVD with unilateral or bilateral disease on statin	SBP >155 mm Hg, at least two drugs ARVD >60% Subsequent changes included that the SBP >155 mm Hg for defining systolic hypertension was no longer specified as long as patient had CKD stage 3	FMD Creatinine >4.0 mg/dL kidney length <7 cm and use of >1 stent	No difference of death from CV or renal causes. Modest improvement of SBP in the stented group Total 26 complications (5.5%)

(Summarized from Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:366-375.)*

ARVD, Acute viral respiratory disease; *ASTRAL,* Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions; *CKD,* chronic kidney disease; *CORAL,* Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions; *CV,* cardiovascular; *DM,* diabetes mellitus; *eCRCL,* estimates of creatinine clearance; *FMD,* fibromuscular dysplasia; *f/up,* follow-up; *GFR,* glomerular filtration rate; *N,* number of patients; *PTRA,* percutaneous transluminal renal angioplasty; *SBP,* systolic blood pressure; *STAR,* Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery; *Tx,* therapy.

ca urmare, ratele procedurilor de stenturi endovasculare au scăzut în ultimii ani.

Limitările acestor studii au fost totuși substanțiale, mai ales că multe cazuri severe de insuficiență renală rapid progresivă, hipertensiune arterială intratabilă și/sau edem pulmonar episodic nu au fost incluse.[30,61] Prin urmare, aceste studii suferă de subreprezentarea bolilor cu risc ridicat, așa cum a fost subliniat din registru [29,57] și rapoarte de observație. [62] Aceste rapoarte și serii suplimentare identifică subgrupuri de pacienți cu risc ridicat de boală și/sau probleme clinice legate de retenția de lichide (edem pulmonar), leziune renală acută (IRA) în timpul inițierii terapiei ACE/ARB sau insuficiență renală cu dezvoltare rapidă care beneficiază enorm de pe urma revascularizării. Un astfel de caz care dezvoltă stenoză progresivă la un rinichi funcțional solitar asociat cu episoade de insuficiență renală acută și congestie circulatorie este ilustrat în Fig. 13.5 . Rămâne un rol important pentru clinician să identifice și să intervină pentru astfel de indivizi.

STRATEGII DE MANAGEMENT PENTRU HIPERTENSIUNEA RENOVASCULARĂ ȘI NEFROPATIA ISCHEMICĂ

Un algoritm clinic pentru gestionarea RVH și nefropatia ischemică - este prezentat în Fig. 13.8 . În cele mai multe cazuri, suprafețele RVH ca

hipertensiune arterială progresivă (sau de novo) cu o oarecare scădere a funcției renale. Reducerea riscului cardiovascular este primordială și include terapia cu medicamente antihipertensive până la niveluri obiective, împreună cu eliminarea consumului de tutun, inițierea probabilă a statinelor și a aspirinei, în special în cazul bolii aterosclerotice. Imagistica duplex va evalua structura rinichilor de bază, dimensiunea și dacă este prezentă o boală ocluzivă, unilaterală sau bilaterală . În cele mai multe cazuri, terapia medicamentoasă va fi suficientă pentru a atinge obiectivele TA. Dacă funcția rinichilor și TA sunt stabile în timpul terapiei, rezultatele studiilor prospective, randomizate sugerează că puțin mai este de câștigat imediat din revascularizare, cel puțin la intervale de urmărire între 3 și 5 ani. Cu toate acestea, ratele de progresie și stabilitate variază foarte mult de la un pacient la altul. Considerațiile importante includ dacă funcția rinichilor se deteriorează în prezența blocului RAAS și/sau dacă se dezvoltă un sindrom cu risc ridicat, inclusiv congestie circulatorie (edem pulmonar) și/sau insuficiență renală rapid progresivă cu eșecul atingerii obiectivelor TA . Mai multe societăți profesionale au propus o declarație de consens (Tabelul 13.5) pentru a recunoaște aplicarea adecvată a revascularizării renale pentru astfel de indivizi. [63] În astfel de cazuri, clinicienii trebuie să cântărească cu atenție beneficiile și riscurile potențiale ale restabilirii permeabilității vaselor și a fluxului sanguin către rinichiul afectat într-un moment în care funcția renală poate fi salvată.

TABELUL 13.5 Scenarii clinice în care poate fi luată în considerare revascularizarea stenozei semnificative a arterei renale

Îngrijire adecvată
- Sindroame de tulburări cardiace (edem pulmonar flash sau sindrom coronarian acut [SCA]) cu hipertensiune arterială severă
- Hipertensiune arterială rezistentă (HTN) (HTN necontrolată cu eșecul dozelor maxim tolerate de cel puțin trei agenți antihipertensivi, dintre care unul este un diuretic sau intoleranță la medicamente
- Nefropatie ischemică cu boală renală cronică (IRC) cu rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) <45 ml/min și ischemie renală globală (stenoză unilaterală semnificativă a arterei renale [RAS] cu rinichi unilateral sau RAS semnificativ bilateral) fără altă explicație

Poate fi adecvat Îngrijire
- RAS unilateral cu CKD (eGFR <45 ml/min)
- RAS unilateral cu episoade anterioare de congestie insuficiență cardiacă activă (stadiul C)
- Leziune dificilă din punct de vedere anatomic sau cu risc ridicat (bifurcație precoce, vas mic, - calcificare concentrică severă și aterom aortic sever sau tromb mural)

Rareori adecvat Îngrijire
- RAS unilateral, solitar sau bilateral cu
- tensiune arterială controlată și rinichi normale funcţie
- RAS unilateral, solitar sau bilateral cu dimensiunea rinichiului <7 cm în lungime de la pol la pol
- RAS unilateral, solitar sau bilateral cu boală renală cronică în stadiu terminal la hemodializă > 3 luni
- Ocluzie totală cronică a arterei renale unilaterale, solitare sau bilaterale

Stenoza semnificativă a arterei renale este o leziune moderată angiografic (50%-70%) cu confirmare fiziologică a severității sau mai mare de 70% stenoză.
(Modificat din Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH și colab. Declarație de consens al experților SCAI pentru utilizarea adecvată a stentului arterei renale. Catheter Cardiovasc .
2014;84:1163-1171.)

Referințe

1. Basso N, Terragno NA. Istoria descoperirii sistemului renină-angiotensină. *Hipertensiune arterială* . 2001;38:1246-1249.
2. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalența bolii renovasculare la vârstnici: un studiu bazat pe populație. *J Vasc Surg* . 2002;36:443-451.
3. Coen G, Manni M, Giannoni MF, et al. Nefropatie ischemică la o populație nefrologică și hipertensivă în vârstă. *Sunt J Nephrol* . 1998;18:221-227.
4. de Mast Q, Beutler JJ. Prevalența stenozei arterei renale aterosclerotice în grupurile de risc: o revizuire sistematică a literaturii. *J Hipertens* . 2009;27:1333-1340.
5. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC, et al. Prevalența arterelor renale și a anomaliilor renale prin tomografie computerizată în rândul adulților sănătoși. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2010;5:431-438.
6. Textor SC, Misra S, Oderich G. Revascularizare percutanată pentru nefropatia ischemică: trecut, prezent și viitor. *Rinichi Int* . 2013;83:28-40.
7. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, et al. Creșterea stresului oxidativ în hipertensiunea renovasculară experimentală. *Hipertensiune arterială* . 2001;37(2 Pt 2):541-546.
8. Cervenka L, Horacek V, Vaneckova I, et al. Rolul esențial al receptorului AT1-A în dezvoltarea - hipertensiunii 2K1C. *Hipertensiune arterială* . 2002;40:735-741.
9. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflamație, imunitate și hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 2010;57:132-140.
10. Brunner HR, Kirshmann JD, Sealey JE, Laragh JH. Hipertensiunea de origine renală: dovezi pentru două mecanisme diferite. *Știința* . 1971;174:1344-1346.
11. Herrmann SM, Saad A, Eirin A, et al. Diferențele în GFR și oxigenarea țesuturilor și interacțiunile dintre rinichii stenotici și contralaterali în boala renovasculară aterosclerotică unilaterală. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2016;11:458-469.
12. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, et al. Oxigenare păstrată în ciuda fluxului sanguin redus în rinichii poststenotici în stenoza arterei renale aterosclerotice umane. *Hipertensiune arterială* . 2010;55:961-966.
13. Epstein FH. Oxigenul și metabolismul renal. *Rinichi Int* . 1997;51:381-385.
14. Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM. Oxigenarea intrarenală: provocări unice și baza biofizică a homeostaziei. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2008;295:F1259-F1270.
15. Epstein FH, Prasad P. Efectele furosemidului asupra oxigenării medulare la subiecții mai tineri și mai în vârstă. *Rinichi Int* . 2000;57:2080-2083.
16. Lerman LO, Chade AR. Angiogeneza în rinichi: o nouă țintă terapeutică? *Curr Opin Nephrol Hyper* . 2009;18:160-165.
17. Lerman LO, Textor SC. Obținut în traducere: paradigme de protecție pentru rinichiul poststenotic. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:976-982.
18. Gloviczki ML, Glockner JF, Crane JA, et al. Imagistica prin rezonanță magnetică îndrăzneață identifică hipoxia corticală în boala renovasculară severă. *Hipertensiune arterială* . 2011;58:1066-1072.
19. Gloviczki ML, Keddis MT, Garovic VD și colab. Expresia TGF și acumularea de macrofage în stenoza arterei renale aterosclerotice. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2013;8:546-553.
20. Lech M, Grobmayr R, Ryu M, et al. Fenotipul macrofagului controlează rezultatele AKI pe termen lung - regenerarea rinichilor versus atrofie. *J Am Soc Nephrol* . 2014;25:292-304.
21. Saad A, Herrmann SMS, Crane J, et al. Revascularizarea stentului restabilește fluxul sanguin cortical și inversează hipoxia tisulară în stenoza arterei renale aterosclerotice, dar nu reușește să inverseze căile inflamatorii sau rata de filtrare glomerulară. *Circ Cardiovasc Interv* . 2013;6:428-435.
22. Romero JC, Lerman LO. Tehnici noi neinvazive pentru studiul funcției renale la om. *Sem Nephrol* . 2000;20:456-462.
23. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NHJ și colab. Evaluarea severității stenozei arterei renale prin măsurători ale gradientului de presiune. *J Am Coll Cardiol* . 2006;48:1851-1855.
24. Losito A, Fagugli RM, Zampi I, et al. Comparație a afectarii organelor țintă în hipertensiunea renovasculară și esențială. *Sunt J hipertens* . 1996;9:1062-1067.
25. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, et al. O regulă de predicție clinică pentru stenoza arterei renale. *Ann Int Med* . 1998;129:705-711.
26. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, et al. Edem pulmonar rapid și stenoză bilaterală a arterei renale: Sindromul Pickering. *Eur Heart J* . 2011;32:2231-2237.
27. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM și colab. Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. *N Engl J Med* . 2001;344:17-22.
28. Kane GC, Xu N, Mistrik E, et al. Revascularizarea arterei renale îmbunătățește controlul insuficienței cardiace la pacienții cu stenoză aterosclerotică a arterei renale. *Transplant Nephrol Dial* . 2010;25:813-820.
29. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, și colab. Prezentări clinice cu risc ridicat în boala renovasculară aterosclerotică: prognostic și răspuns la revascularizarea arterei renale. *Am J Rinichi Dis* . 2014;63:186-197.
30. Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Managementul bolii renovasculare aterosclerotice după rezultatele cardiovasculare în leziunile aterosclerotice renale (CORAL). *Transplant Nephrol Dial* . 2015;30:366-375.
31. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale de experiment. Partea 1: Măsurarea tensiunii arteriale la om. O declarație pentru profesioniști din subcomitetul de educație profesională și publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:142-161.
32. Iantorno M, Pola R, Schinzari F, et al. Asocierea dintre modificarea profilului circadian al tensiunii arteriale și afectarea organelor terminale cardiace la pacienții cu hipertensiune renovasculară. *Cardiologie* . 2003;100:114-119.
33. Herrmann SMS, Textor SC. Criterii de diagnostic pentru boala renovasculară: unde suntem acum? *Transplant Nephrol Dial* . 2012;27:2657-2663.
34. Strong CG, Hunt JC, Sheps SG și colab. Activitatea reninei venoase renale: creșterea sensibilității lateralizării prin depleția de sodiu. *Am J Cardiol* . 1971;27:602-611.
35. Weinberg I, Jaff MR. Ecografia duplex a arterei renale. În: Lerman LO, Textor SC, editori. *Boli vasculare renale* . 1-a ed. Londra: Springer; 2014:211-230.
36. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Utilizarea ultrasonografiei Doppler pentru a prezice rezultatul terapiei pentru stenoza arterei renale. *N Engl J Med* . 2001;344:410-417.
37. Glockner JF, Vrtiska TJ. Angiografia RM și CT renală: concepte actuale. *Imagistica abdominală* . 2007;32:407-420.
38. Juillard L, Lerman LO, Kruger DG, et al. Măsurarea dependentă de nivelul de oxigen din sânge a ischemiei acute intrarenale. *Rinichi Int* . 2004;65:944-950.
39. Textor SC, Glockner JF, Lerman LO, et al. Utilizarea rezonanței magnetice pentru a evalua oxigenarea țesuturilor în stenoza arterei renale. *J Am Soc Nephrol* . 2008;19:780-788.
40. Saad A, Crane J, Glockner JF, et al. Boala renovasculară umană: estimarea hipoxiei tisulare fracționale pentru a analiza MR dependentă de nivelul de oxigen din sânge (BOLD) în boala renovasculară umană. *Radiologie* . 2013;268:770-778.
41. Chrysochou C, Mendichovsky IA, Buckley DL, et al. Imagistica BOLD: un potențial biomarker predictiv al rezultatului funcțional renal după revascularizare în boala renovasculară ateromatoasă. *Transplant Nephrol Dial* . 2012;27:1013-1019.
42. Elliott WJ. Hipertensiunea renovasculară: o actualizare. *J Clin Hypertens* . 2008;10:522-533.
43. Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, et al. Gradienți de presiune translesională pentru a prezice răspunsul tensiunii arteriale după stentarea arterei renale la pacienții cu hipertensiune renovasculară. *Circ Cardiovasc Interven* . 2010;3:537-542.
44. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Hipertensiune arterială rezistentă: diagnostic, evaluare și tratament: o declarație științifică a Comitetului de educație profesională al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Cercetarea presiunii arteriale. *Circulația* . 2008;117:e510-526.
45. Freedman BI, Sedor JR. Boala renală asociată cu hipertensiune arterială — poate nu mai mult. *J Am Soc Nephrol* . 2008;19:2047-2051.
46. Olin JW, Sealove BA. Diagnosticul, managementul și evoluțiile viitoare ale displaziei fibromusculare. *J Vasc Surg Cazuri* . 2011;53:826-836.
47. Canzanello VJ. Managementul medical al bolii renovasculare. În: Lerman LO, Textor SC, editori. *Boli vasculare renale* . 1-a ed. Londra: Springer; 2014:305-316.
48. Chrysochou C, Foley RN, Young JF și colab. Eliminarea mitului: utilizarea blocajului renină-angiotensină în boala renovasculară ateromatoasă. *Transplant Nephrol Dial* . 2012;27:1403-1409.
49. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, et al. Utilizarea inhibitorilor de renină-angiotensină la persoanele cu stenoză a arterei renale. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2014;9:1199-1206.
50. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Inhibarea angiotensinei în boala renovasculară: un studiu de cohortă bazat pe populație. *Sunt Inima* J. 2008;156:549-555.
51. Textor SC, Lerman LO. Schimbări de paradigmă în boala renovasculară aterosclerotică: unde suntem acum? *J Am Soc Nephrol* . 2015;26:2074-2080.
52. Onuigbo MAC. Este renoprotecția cu blocarea RAAS o paradigmă eșuată? Am învățat vreo lecție până acum? *Int J Clin Pract* . 2010;64:1341-1346.
53. Slovut DP, Olin JW. Concepte actuale: Displazie fibromusculară. *N Engl J Med* . 2004;350:1862-18671.
54. Boateng FK, Greco BA. Stenoza arterei renale: prevalența, factorii de risc pentru și gestionarea - stenozei în stent. *Am J Rinichi Dis* . 2013;61:147-160.
55. Harden PN, Macleod MJ, Rodger RS și colab. Efectul stentului arterei renale asupra progresiei insuficienței renale renovasculare. *Lancet* . 1997;349:1133-1136.
56. Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, et al. Efectul stentului arterei renale asupra funcției și dimensiunii renale la pacienții cu boală renovasculară aterosclerotică. *Circulația* . 2001;102:1671-1677.
57. Kalra PA, Chrysochou C, Green D și colab. Beneficiul stentării arterei renale la pacienții cu boală renovasculară ateromatoasă și boală renală cronică avansată. *Cateter Cardiovasc Interven* . 2010;75:1-10.
58. Balk E, Raman G, Chung M, et al. Eficacitatea strategiilor de management pentru stenoza arterei renale: o revizuire sistematică. *Ann Int Med* . 2006;145:901-912.
59. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE și colab. Stentarea și terapia medicală pentru stenoza arterei renale aterosclerotice. *N Engl J Med* . 2014;370:13-22.
60. AI. Revascularizare versus terapia medicală pentru stenoza arterei renale. *N Engl J Med* . 2009;361:1953-1962.
61. Textor SC, Lerman L, McKusick M. The uncertain value of renal artery interventions: where are we now? *JAAC Cardiovasc Intervent* . 2009;2:175-182.
62. Textor SC. Turnee de participare: un pacient cu hipertensiune arterială accelerată și un rinichi atrofic. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2014;9:1117-1123.
63. Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, et al. Declarație de consens al experților SCAI pentru utilizarea adecvată a stentului arterei renale. *Cateter Intervent Cardiovasc* . 2014;84:1163-1171.

14 Hipertensiune arterială secundară: Hiperaldosteronismul primar și stările de exces de mineralocorticoizi



William F. Young, Jr.

Hipertensiunea arterială rezultată din excesul de mineralocorticoizi poate fi clasificată în funcție de nivelurile de renină și aldosteron (Box 14.1). Aldosteronul, deoxicorticosteronul și cortizolul sunt cei trei liganzi majori ai receptorilor mineralocorticoizi. Acest capitol trece în revistă prezentarea clinică, evaluarea diagnostică și tratamentul acestor trei tipuri de stări de exces mineralocorticoide independente de renină.

ALDOSTERONISM PRIMAR

Hipertensiunea arterială, activitatea suprimată a reninei plasmatice (PRA) și excreția crescută de aldosteron caracterizează sindromul aldosteronismului primar, descris pentru prima dată în [1955.1] Adenomul producator de aldosteron (APA) si hiperaldosteronismul idiopatic bilateral (IHA) sunt cele mai frecvente subtipuri de aldosteronism primar (vezi Caseta 14.1). Mutațiile somatice reprezintă aproximativ jumătate din APA și includ mutații ale genelor care codifică - componente ale: canalului de potasiu Kir 3.4 (GIRK4) (KCNJ5); ATPazele de sodiu/potasiu și calciu (ATP1A1 și ATP2B3); și un canal de calciu de tip C dependent de tensiune (CACNA1D). [2] O formă mult mai puțin frecventă, hiperplazia unilaterală sau hiperplazia suprarenală primară (HAP), este cauzată de hiperplazia micronodulară sau macronodulară a zonei glomeruloase predominant a unei glande suprarenale. Hiperaldosteronismul familial (FH) este, de asemenea, rar și au fost descrise trei tipuri (vezi mai târziu). [2]

În trecut, clinicienii nu luau în considerare diagnosticul de aldosteronism primar decât dacă pacientul prezenta hipokaliemie spontană, iar apoi evaluarea diagnosticului ar necesita întreruperea medicamentelor antihipertensive timp de cel puțin 2 săptămâni. Această abordare diagnostică a dus la rate de prevalență prezise de mai puțin de 0,5% dintre pacienții hipertensivi. [3-9] Cu toate acestea, acum este recunoscut că majoritatea pacienților cu aldosteronism primar nu sunt hipokaliemici [10-12] și acel screening poate fi finalizat în timp ce pacientul ia medicamente antihipertensive cu un simplu test de sânge care dă raportul dintre concentrația plasmatică de aldosteron (PAC) și PRA. [12] Utilizarea raportului PAC/PRA ca test de detectare a cazului, urmată de suprimarea aldosteronului pentru testarea de confirmare, a dus la estimări de prevalență mult mai mari pentru aldosteronismul primar; 5% până la 10% din toți pacienții cu hipertensiune arterială. [11-14]

PREZENTARE CLINICĂ

Diagnosticul de aldosteronism primar se pune de obicei la pacienții care se află în decada a treia până la a șasea de viață. Puține simptome sunt specifice sindromului. Pacienții cu hipokaliemie marcată pot prezenta slăbiciune musculară și crampe, dureri de cap, palpitații, polidipsie, poliurie, nicturie sau o combinație a acestora. [10] Paralizia periodică este o manifestare foarte rară la caucazieni, dar nu este o prezentare rare la pacienții de origine asiatică. [15] De exemplu, într-o serie de 50 de pacienți cu APA raportați din Hong Kong, 21 (42%) prezentat cu paralizie periodică. [15] O altă prezentare rară este tetania asociată cu scăderea calciului ionizat cu alcaloză hipokaliemică marcată. Poliuria și nicturia sunt rezultatul defectului de concentrare renală indus de hipokaliemie, iar prezentarea este frecvent confundată cu prostatismul la bărbați. Nu există descoperiri fizice specifice. Edemul nu este o constatare comună din cauza fenomenului de evadare a mineralocorticoizilor, descris mai devreme. Gradul de hipertensiune este de obicei moderat până la sever și poate fi rezistent la tratamentele farmacologice obișnuite. [10,16] În primele 262 de cazuri de aldosteronism primar diagnosticate la Clinica Mayo (1957 până în 1986), cea mai mare tensiune arterială a fost de 260/155 mm Hg; media (± abaterea standard [SD]) a fost 184/112 ± 28/16 mm Hg. [16] Pacienții cu APA tind să aibă tensiune arterială mai mare decât cei cu IHA.

Hipokaliemia este frecvent absentă, astfel încât toți pacienții cu hipertensiune arterială sunt candidați pentru această tulburare. La alți pacienți, hipokaliemia devine evidentă numai cu adăugarea unui diuretic care pierde potasiu (de exemplu, hidroclorotiazidă , furosemid). Chisturile renale adânci se găsesc la până la 60% dintre pacienții cu hipokaliemie cronică. [17] Din cauza unui osmostat de resetare, concentrația de sodiu seric tinde să fie ridicată la normal sau ușor peste limita superioară a normalului. Acest indiciu clinic este foarte util în evaluarea inițială a potențialului aldosteronism primar.

Mai multe studii au arătat că pacienții cu aldosteronism primar prezintă un risc mai mare decât alți pacienți cu hipertensiune arterială pentru afectarea organelor țintă ale inimii și rinichilor. [18,19] Boala cronică de rinichi este frecventă la pacienții cu aldosteronism primar de lungă durată. [20] Atunci când sunt comparate pentru vârsta, tensiunea arterială și durata hipertensiunii, pacienții cu aldosteronism primar au masuri mai mari ale masei ventriculare stângi decât pacienții cu alte tipuri de hipertensiune (de exemplu, feocromocitom, sindrom Cushing, hipertensiune arterială esențială). [21] La pacienții cu APA, grosimea și masa peretelui ventricular stâng au scăzut semnificativ la 1 an după adrenalectomie. [22] Un studiu caz-control pe 124 de pacienți cu - aldosteronism primar și 465 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială (potriviți în funcție de vârstă, sex și tensiune arterială sistolică și diastolică) a constatat că pacienții care prezentau fie APA, fie IHA au avut o rată semnificativ mai mare de evenimente cardiovasculare (de exemplu, accident vascular cerebral, fibrilație atrială, pacienți cu hipertensiune arterială esențială cu infarct miocardic corelat). [19] Un - efect negativ al aldosteronului circulant asupra funcției cardiace a fost găsit la subiecții tineri nehipertensivi cu GRA, care aveau o grosime crescută a peretelui ventricularului stâng și o funcție diastolică redusă în comparație cu martorii potriviti în funcție de vârstă și sex. [18]

INVESTIGARE DE DIAGNOSTIC

Abordarea diagnostică a aldosteronismului primar poate fi luată în considerare în trei faze: teste de depistare a cazului, teste de confirmare și teste de evaluare a subtipului.

CASETA 14.1 Stare de exces de mineralocorticoizi

Renină scăzută și Aldosteron ridicat
Aldosteronismul primar
Adenom producator de aldosteron (APA)—35% din cazuri
Hiperplazia idiopatică bilaterală (IHA)—60% din cazuri
Hiperplazia suprarenală primară (unilaterală) — 2% din cazuri
Carcinom suprarenocortical care produce aldosteron—<1% din cazuri
Hiperaldosteronism familial (FH)
  Aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi (FH tip I)—<1% din cazuri
  FH tip II (APA sau IHA)—<2% din cazuri
  FH tip III (asociat cu mutația liniei germinale în canal de potasiu KCNJ5)—<1% din cazuri
Adenom sau carcinom ectopic care produce aldosteron—<0,1% din cazuri

Renină scăzută și Aldosteron scăzut
Hiperdeoxicorticosteronism
Hiperplazia suprarenală congenitală
  11 β -hidroxilază
  17 α -hidroxilază
Tumora producătoare de deoxicorticosteron
Rezistența primară la cortizol
Exces aparent de mineralocorticoizi (AME)/11 β- hidroxisteroid
Deficitul de dehidrogenază
  Genetic
  Acquired
    Licorice or carbenoxolone ingestion
    Cushing syndrome

Cushing Syndrome
Exogenous glucocorticoid administration—most common cause
Endogenous
  ACTH-dependent—85% of cases
    Pituitary
    Ectopic
  ACTH-independent—15% of cases
    Unilateral adrenal disease
    Bilateral adrenal disease
      Bilateral macronodular adrenal hyperplasia (rare)
      Primary pigmented nodular adrenal disease (rare)

High Renin and High Aldosterone
Renovascular hypertension
Diuretic use
Renin-secreting tumor
Malignant-phase hypertension
Coarctation of the aorta

ACTH, hormon adrenocorticotropin, *AME,* exces aparent de mineralocorticoizi; *APA,* adenom producator de aldosteron; *FH,* hiperaldosteronism familial; *IHA,* hiperaldosteronism idiopatic.

Luați în considerare testarea pentru aldosteronismul primar:
- Hipertensiune arterială și hipokaliemie
- Hipertensiune arterială rezistentă (3 medicamente și control slab al TA)
- Incidentalom suprarenal și hipertensiune arterială
- Debutul hipertensiunii arteriale la o vârstă fragedă (< 30 ani)
- Hipertensiune arterială severă (> 160 mm Hg sistolică sau > 100 mm Hg diastolică)
- Ori de câte ori se ia în considerare hipertensiunea secundară

Testarea de detectare a cazului:
Probă de sânge de dimineață la pacientul ambulant așezat
- Concentrația plasmatică de aldosteron (PAC)
- Activitatea reninei plasmatice (PRA) sau concentrația reninei plasmatice (PRC)

Î **PAC (** > **15 ng/dL;** > **416 pmol/L)**
I **PRA (** < **1,0 ng/mL/h) sau** I PRC (< limita inferioară de detecție pentru test)

şi

Raport PAC/PRA > **20 ng/dL per ng/mL/h** (> 555 pmol/L per ng/ml/h)

Testare de confirmare:
• Aldosteron în urină de 24 de ore la un nivel ridicat de Na + dieta

SMOCHIN. 14.1 Când să se ia în considerare testarea pentru aldosteronismul primar și utilizarea raportului concentrație de aldosteron în plasmă-activitatea reninei plasmatice ca instrument de detectare a cazurilor. *PAC,* concentrația plasmatică de aldosteron, *PRA,* activitatea reninei plasmatice, *PRC,* concentrația reninei plasmatice.

Teste de detectare a cazului

Hipokaliemia spontană este mai puțin frecventă la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată; când este prezent, sugerează cu tărie un exces de mineralocorticoizi asociat. Cu toate acestea, mai multe studii au arătat că majoritatea pacienților cu aldost ronism primar au niveluri serice de bază de potasiu în intervalul normal. [12,13] Prin urmare, hipokaliemia nu ar trebui să fie criteriul major utilizat pentru a declanșa testarea de detectare a cazului pentru aldosteronismul primar. Pacienți cu hipertensiune arterială și hipokaliemie (indiferent de cauza presupusă), hipertensiune rezistentă la tratament (control slab asupra a trei medicamente antihipertensive), severă hipertensiunea arterială (≥ 160 mm Hg sistolică sau ≥ 100 mm Hg diastolică), hipertensiunea arterială și o masă suprarenală accidentală sau debutul hipertensiunii arteriale la o vârstă fragedă ar trebui să fie supuse screening-ului pentru aldosteronismul primar (Fig. 14.1) . [10,12]

La pacienții cu suspiciune de aldosteronism primar, screening -ul poate fi realizat (vezi Fig. 14.1) prin măsurători perechi ale PAC și PRA într-o probă de sânge ambulatorie aleatorie dimineața (obținută de preferință între orele 8.00 și 10.00 AM). Acest test poate fi efectuat în timp ce pacientul ia medicamente antihipertensive (cu unele excepții, discutate mai târziu) și fără stimulare a posturii. [10] Hipokaliemia marcată reduce secreția de aldosteron și este optimă restabilirea

nivelul seric al potasiului la normal înainte de efectuarea studiilor diagnostice.

Poate fi dificil de interpretat datele obținute de la pacienții tratați cu un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (spi ronolactonă și eplerenonă). Aceste medicamente împiedică aldosteronul să activeze receptorul, rezultând secvențial în pierderi de sodiu, o scădere a volumului plasmatic și o creștere a PRA, ceea ce va reduce utilitatea raportului PAC/PRA. Din acest motiv, spironolactona și eplerenona nu trebuie inițiate până la finalizarea evaluării și luarea deciziilor finale cu privire la tratament. Cu toate acestea, există excepții rare de la această regulă. De exemplu, dacă pacientul este hipokaliemic în ciuda tratamentului cu spironolactonă sau eplerenonă, atunci receptorii mineralocorticoizi nu sunt complet blocați și PRA sau PRC ar trebui suprimate la un astfel de pacient cu aldosteronism primar. În această circumstanță unică, evaluarea pentru aldosteronismul primar poate continua în ciuda tratamentului cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi. Cu toate acestea, la majoritatea pacienților care primesc deja spironolactonă, terapia trebuie întreruptă timp de cel puțin șase săptămâni. Alte diuretice care economisesc potasiu, cum ar fi amilorida și triamterenul, de obicei nu interferează cu testarea decât dacă pacientul ia doze mari.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) au potențialul de a crește în mod fals PRA. Prin urmare, constatarea unui nivel de PRA detectabil sau a unui raport PAC/PRA scăzut la un pacient care ia unul dintre aceste medicamente nu exclude diagnosticul de aldosteronism primar . Cu toate acestea, un nivel de PRA nedetectat de scăzut la un pacient care ia un inhibitor ECA sau un BRA face probabil aldosteronismul primar, iar PRA este suprimată (<1,0 ng/mL pe oră) la aproape toți pacienții cu aldosteronism primar.

Raportul PAC/PRA, propus pentru prima dată ca test de detectare a cazului pentru aldosteronismul primar în 1981, [23] se bazează pe conceptul de măsurare a hormonilor perechi. PAC este măsurat în nanograme pe decilitru, iar PRA în nanograme pe mililitru pe oră. La un pacient hipokaliemic hipertensiv, hiperaldosteronismul secundar trebuie luat în considerare dacă atât PRA, cât și PAC sunt crescute și raportul PAC/PRA este mai mic de 10 (de exemplu, boala renovasculară). Ar trebui luată în considerare o sursă alternativă de agonism al receptorilor alocorticoizi miner dacă atât PRA, cât și PAC sunt suprimate (de exemplu, hipercortizolism). Aldosteronismul primar trebuie suspectat dacă PRA este suprimată (<1,0 ng/mL pe oră) și PAC este crescută. Au fost publicate cel puțin 14 studii prospective privind utilizarea raportului PAC/PRA în detectarea aldosteronismului primar. [24] Deși există o anumită incertitudine cu privire la caracteristicile testului și lipsa standardizării (a se vedea discuția ulterioară), raportul PAC/PRA este acceptat pe scară largă ca test de detecție a cazului de alegere pentru aldosteronismul primar. [12]

Este important de înțeles că limita inferioară de detecție variază între diferitele teste PRA și poate avea un efect dramatic asupra raportului PAC/PRA. De exemplu, dacă limita inferioară de detecție pentru PRA este de 0,6 ng/mL pe oră și PAC este de 16 ng/dL, atunci raportul PAC/PRA cu un PRA „nedetectabil” ar fi 27; totuși, dacă limita inferioară de detecție pentru PRA este de 0,1 ng/mL pe oră, același nivel de PAC ar produce un raport PAC/PRA de 160. Astfel, limita pentru un raport PAC/PRA „înalt” este dependent de laborator și, mai precis, dependent de testul PRA. Într-un studiu retrospectiv, combinația dintre un raport PAC/PRA mai mare de 30 și un nivel PAC mai mare de 20 ng/dL a avut o sensibilitate de 90% și o specificitate de 91% pentru APA. [25] La Clinica Mayo, combinația dintre un raport PAC/PRA de 20 sau mai mare și un nivel PAC de cel puțin 15 ng/dL se găsește la mai mult de 90% dintre pacienții cu APA confirmat chirurgical. La pacienții fără aldosteronism primar, cea mai mare parte a variației apare în limitele normale. [26] Un raport ridicat PAC/PRA este un rezultat pozitiv al testului de screening, o constatare care justifică teste suplimentare. [12]

Este esențial pentru clinician să recunoască faptul că raportul PAC/PRA este doar un instrument de detectare a cazurilor și toate rezultatele pozitive ar trebui urmate de un aldosteron de confirmare.

test de supresie pentru a verifica producția autonomă de aldosteron - înainte de inițierea tratamentului. [12] Într-o revizuire sistematică a 16 studii cu 3136 de participanți, nivelurile limită PAC/PRA utilizate au variat între 7,2 și [100.24] Sensibilitatea pentru APA a variat între 64% și 100%, iar specificitatea între 87% și 100%. Cu toate acestea, descrierea standardului de referință și atribuirea diagnosticului la sfârșitul studiilor au fost incomplete și a existat o lipsă de standardizare în ceea ce privește originea cohortei de studiu, medicamentele antihipertensive în curs de desfășurare, utilizarea unei diete bogate în sare versus alimentație săracă în sare și a circumstanțelor prelevarii de sânge. Autorii au concluzionat că niciunul dintre studii nu a furnizat estimări valide ale caracteristicilor testului (sensibilitate, specificitate și raportul de probabilitate la diferite niveluri limită). [24] Într-un studiu pe 118 subiecți cu hipertensiune arterială esențială, nici medicamentele antihipertensive, nici variația acută a sodiului alimentar nu au afectat în mod negativ acuratețea raportului PAC/PRA; sensibilitățile la pornirea și oprirea terapiei au fost de 73%, respectiv 87%, iar specificitățile au fost de 74% și, respectiv, 75%. [27] Într-un studiu pe subiecți afro-americani și caucazieni cu hipertensiune arterială rezistentă, raportul PAC/PRA a fost crescut (>20) la 45 din 58 de subiecți cu aldosteronism primar și la 35 din 207 pacienți fără aldosteronism primar (sensibilitate, 78%; specificitate, 83%). [28]

Măsurarea PRA necesită timp, prezintă o variabilitate mare între laboratoare și necesită condiții preanalitice speciale. Pentru a depăși aceste dezavantaje, un anticorp monoclonal împotriva reninei active este utilizat de mai multe laboratoare de referință pentru a măsura concentrația de renină în plasmă (PRC) în loc de PRA. Cu toate acestea, puține studii au comparat diferitele metode de testare pentru aldosteronismul primar, iar aceste studii nu au teste de confirmare. Este rezonabil să se ia în considerare un test PAC/PRC pozitiv dacă PAC este mai mare de 15 ng/dL și PRC este sub limita inferioară de detecție pentru test.

Teste de confirmare

Un raport PAC/PRA crescut nu este diagnostic în sine, iar aldosteronismul primar trebuie confirmat prin demonstrarea secreției inadecvate de aldosteron. [11] Lista medicamentelor și hormonilor capabili să afecteze axa RAA este extinsă, iar o evaluare „contaminată cu medicamente” este adesea inevitabilă la pacienții cu hipertensiune arterială slab controlată, în ciuda unui program de trei medicamente. Blocanții canalelor de calciu și blocanții receptorilor α 1-adrenergici nu afectează acuratețea diagnosticului în majoritatea cazurilor. [12] Este imposibil să se interpreteze datele obținute de la pacienții care primesc tratament cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă) atunci când PRA nu este suprimată (vezi mai devreme). Prin urmare, tratamentul cu un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi nu trebuie inițiat până când evaluarea nu este finalizată și deciziile finale cu privire la tratament nu au fost luate. Testarea suprimarii aldosteronului poate fi efectuată cu clorură de sodiu administrată pe cale orală și măsurarea aldosteronului urinar sau cu încărcarea intravenoasă cu clorură de sodiu și măsurarea PAC. [10,12]

Testul de încărcare orală cu sodiu

După ce hipertensiunea și hipokaliemia au fost controlate, pacienții trebuie să primească o dietă bogată în sodiu (suplimentată cu tablete de clorură de sodiu, dacă este necesar) timp de 3 zile, cu un aport de sodiu obiectiv de 5000 mg (echivalent cu 218 mEq de sodiu sau 12,8 g de clorură de sodiu). [16] Riscul de creștere a sodiului alimentar la pacienții cu hipertensiune arterială severă trebuie evaluat în fiecare caz. [29] Deoarece dieta bogată în sare poate crește kaliureza și hipokaliemia, poate fi necesară înlocuirea viguroasă a clorurii de potasiu, iar nivelul seric al potasiului trebuie monitorizat zilnic. În a treia zi a dietei bogate în sodiu, se recoltează o probă de urină de 24 de ore pentru măsurarea aldosteronului, sodiului și creatininei. La

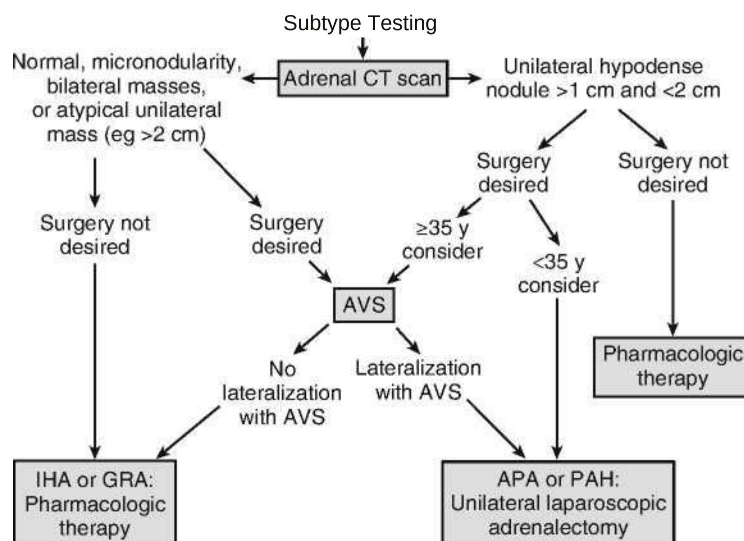


FIG. 14.2 Subtype evaluation of primary aldosteronism. For patients who want to pursue a surgical treatment for their hypertension, adrenal venous sampling is frequently a key diagnostic step. See text for details. *APA,* Aldosterone-producing adenoma; *AVS,* adrenal venous sampling; *CT,* computed tomography; *IHA,* idiopathic hyperaldosteronism; *PAH,* primary adrenal hyperplasia. *(Modified from Young WF, Jr., Hogan MJ. Renin-Independent hypermineralocorticoidism.* Trends Endocrinol Metab. *1994;5:97-106.)*

documentează o completare adecvată de sodiu, excreția urinară de sodiu în 24 de ore ar trebui să depășească 200 mEq. Excreția urinară de aldosteron de mai mult de 12 µg /24 de ore în această situație este în concordanță cu secreția autonomă de aldosteron. [16] Sensibilitatea și specificitatea testului oral de încărcare cu sodiu sunt de 96%, respectiv 93%. [30]

Test de perfuzie salină intravenoasă

Testul de perfuzie salină intravenoasă a fost, de asemenea, utilizat pe scară largă pentru diagnosticul aldosteronismului primar. [11,31] Subiecții normali prezintă suprimarea PAC după extinderea volumului cu soluție salină izotonică; subiecții cu aldosteronism primar nu prezintă această suprimare. Testul se face după un post peste noapte. Doi litri de soluție de clorură de sodiu 0,9% sunt perfuzați intravenos cu o pompă de perfuzie timp de 4 ore cu pacientul în decubit. Tensiunea arterială și ritmul cardiac sunt monitorizate în timpul perfuziei. La terminarea perfuziei, se prelevează sânge pentru măsurarea PAC. Nivelurile PAC la subiecții normali scad la mai puțin de 5 ng/dL, în timp ce majoritatea pacienților cu aldosteronism primar nu suprimă la mai puțin de 10 ng/dL. Valorile PAC postinfuzie între 5 și 10 ng/dL sunt nedeterminate și pot fi observate la pacienții cu IHA. Din punct de vedere istoric, testul perfuziei cu ser fiziologic a fost efectuat în decubit dorsal și rata fals-negative a fost excesivă; datele preliminare sugerează că dacă testul perfuziei cu soluție salină este efectuat în poziție așezată, precizia este îmbunătățită. [32]

Test de supresie cu fludrocortizon

În testul de supresie cu fludrocortizon, fludrocortizon ace tate se administrează timp de 4 zile (0,1 mg la fiecare 6 ore) în combinație cu tablete de clorură de sodiu (2 g de trei ori pe zi cu alimente). Tensiunea arterială și nivelurile de potasiu seric trebuie monitorizate zilnic. În cazul unei PRA scăzute, eșecul de a suprima PAC vertical la 10 AM la mai puțin de 6 ng/dL în ziua 4 este diagnosticul de aldosteronism primar. [33] Creșterea dispersiei QT și deteriorarea funcției ventriculare stângi au fost raportate în timpul testelor de supresie cu fludrocortizon. [29] Majoritatea centrelor nu mai folosesc acest test.

Studii de subtipuri

După depistarea cazului și testarea de confirmare, a treia problemă de management ghidează abordarea terapeutică prin diferențierea APA și HAP de IHA și GRA. Adrenalectomia unilaterală la pacienții cu APA sau HAP are ca rezultat normalizarea

de hipokaliemie în toate cazurile; hipertensiunea arterială se ameliorează în toate cazurile și se vindecă la 30% până la 60% dintre pacienți. [34-36] În IHA și GRA, adrenalectomia unilaterală sau bilaterală corectează rareori hipertensiunea arterială. [16] IHA și GRA ar trebui tratate medical. APA se găsește în aproximativ 35% din cazuri și IHA bilateral în aproximativ 60% (vezi Caseta 14.1) . APA sunt de obicei mici noduli suprarenalii hipodensi (<2 cm în diametru) pe tomografie computerizată (CT) și au culoare galben-aurie când sunt rezecate. Glandele suprarenale IHA pot fi normale pe CT sau pot prezenta modificări nodulare. Carcinomele suprarenale producătoare de aldosteron sunt aproape întotdeauna mai mari de 4 cm în diametru și au un fenotip neomogen pe CT. [37,38]

Tomografia computerizată suprarenală

Evaluarea subtipului de aldosteronism primar poate necesita unul sau mai multe teste, primul dintre acestea fiind imagistica glandelor suprarenale cu CT. Dacă la CT la un pacient tânăr (<35 ani) cu aldosteronism primar sever se constată un enom macroadrenal unilateral hipodens (HU < 10) (>1 cm) și morfologie suprarenală contralaterală normală, adrenalectomia unilaterală este o opțiune terapeutică rezonabilă (Fig. 14.2) . [39] Cu toate acestea, în multe cazuri, CT arată suprarenale cu aspect normal, îngroșare minimă unilaterală a membrelor suprarenale, microadenoame unilaterale (≤ 1 cm) sau macroadenoame bilaterale. În aceste cazuri, sunt necesare teste suplimentare pentru a determina sursa excesului de secreție de aldosteron.

APA mici pot fi etichetate incorect ca IHA pe baza constatărilor CT de nodularitate bilaterală sau suprarenale cu aspect normal. De asemenea, microadenoamele suprarenale aparente pot reprezenta de fapt zone de hiperplazie, iar ectomia suprarenală unilaterală ar fi inadecvată. În plus, macroadenoamele suprarenale unilaterale nefuncționale nu sunt mai puțin frecvente, în special la pacienții mai în vârstă (>40 de ani). [40] HAP unilaterală poate fi vizibilă pe CT sau HAP suprarenală poate apărea normală pe CT. În general, pacienții cu APA au hipertensiune arterială mai severă , hipokaliemie mai frecventă și niveluri mai mari de aldosteron plasmatic (>25 ng/dL) și aldosteron urinar (>30 µg /24 ore) și sunt mai tineri (<50 de ani), comparativ cu cei care au IHA. [16] Pacienții care se potrivesc acestor descriptori sunt considerați a avea o „probabilitate mare de APA", indiferent de rezultatele CT, iar 41% dintre pacienții cu o „probabilitate mare de APA" și o scanare CT suprarenală normală se dovedesc a avea - hipersecreție unilaterală de aldosteron. [41]

CT suprarenal nu este precis în distingerea între APA și IHA. [39,41,42] Într-un studiu pe 203 pacienți cu primar

aldosteronismului care au fost evaluați atât cu CT, cât și prin prelevare de probe venoase suprarenale, CT a fost precisă la doar 53% dintre pacienți; pe baza constatărilor CT, 42 de pacienți (22%) ar fi fost excluși în mod incorect ca candidați pentru adrenalectomie și 48 (25%) ar fi putut fi supuși unei intervenții chirurgicale inutile sau inadecvate. [41] Într-o revizuire sistematică a 38 de studii care au implicat 950 de pacienți cu aldosteronism primar, rezultatele CT suprarenale/imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu au fost de acord cu constatările din prelevarea de probe venoase suprarenale la 359 de pacienți (38%); pe baza CT/RMN, 19% din cei 950 de pacienți ar fi fost supuși unei intervenții chirurgicale necurative, iar 19% li s-ar fi oferit terapie medicală în loc de adrenalectomie curativă. [42] Prin urmare, prelevarea de probe venoase suprarenale este esențială pentru a direcționa terapia adecvată la pacienții cu aldosteronism primar care au o probabilitate mare de APA și caută un potențial tratament chirurgical.

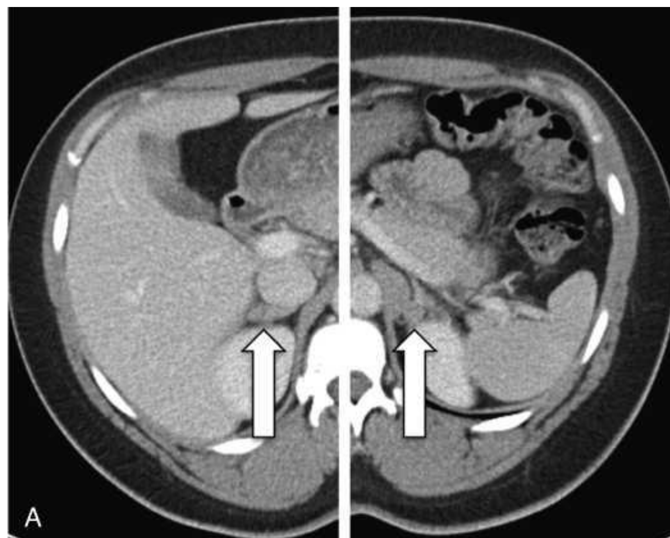
Prelevarea de probe venoase suprarenale

Prelevarea de probe venoase suprarenale (AVS) este testul standard de criteriu pentru a face distincția între boala unilaterală și cea bilaterală la pacienții cu aldosteronism primar. [31,39,42] AVS este o procedură complicată deoarece vena suprarenală dreaptă este mică și poate fi dificil de localizat și canulat; rata de succes depinde de competența angiografului. [43] O analiză a 47 de rapoarte a constatat că rata de succes pentru canularea venei suprarenale drepte la 384 de pacienți a fost de 74%. [16] Având experiență și concentrarea expertizei către unul sau doi radiologi dintr-un centru de trimitere, rata de succes AVS poate fi de până la 96%. [41,44,45]

Cele cinci chei ale unui program AVS de succes sunt: (1) selecția adecvată a pacientului, (2) pregătirea atentă a pacientului, (3) expertiză tehnică concentrată, (4) protocol definit și (5) interpretarea corectă a datelor. [43] Este obligatoriu un protocol scris specific centrului . -Protocolul ar trebui elaborat de un grup interesat de endocrinologi, -specialiști în hipertensiune arterială, interniști, radiologi și personal de laborator. Ar trebui să existe măsuri de protecție pentru a preveni etichetarea greșită a tuburilor de sânge din sala de radiologie și pentru a preveni amestecarea probelor în laborator. [43]

La Clinica Mayo, folosim perfuzia continuă de cosintropină în timpul AVS (50 μg /oră începând cu 30 de minute înainte de prelevare și continuând pe parcursul procedurii) din următoarele motive: (1) pentru a minimiza fluctuațiile induse de stres în secreția de aldosteron în timpul AVS nesimultan; (2) să maximizeze gradientul de cortizol de la vena suprarenală la vena cavă inferioară (IVC) și astfel să confirme prelevarea cu succes a venelor suprarenale; și (3) pentru a maximiza secreția de aldosteron dintr-un APA. [41,43] Venele suprarenale sunt cateterizate prin abordul venei femurale percutanate, iar poziția vârfului cateterului este verificată prin injectarea blândă a unei cantități mici de mediu de contrast neionic și documentare radiografică . Sângele este obținut atât din venele suprarenale, cât și din IVC sub venele renale și se analizează concentrațiile de aldostronă și cortizol. Pentru a fi siguri că nu există contaminare încrucișată, eșantionul IVC trebuie obținut din vena iliacă externă. Proba venoasă din partea stângă este obținută de obicei din vena frenică comună imediat adiacentă intrării venei suprarenale. Concentrațiile de cortisol din venele suprarenale și IVC sunt utilizate pentru a confirma succesul cateterismului; raportul venă suprarenală/corti sol IVC este de obicei mai mare de 10:1.

Împărțirea valorilor PAC din vena suprarenală dreaptă și stângă la concentrațiile lor respective de cortizol corectează efectul de diluție al fluxului de venă frenic inferioară în vena suprarenală stângă; acestea sunt denumite *rapoarte corectate cu cortizol* (Figurile 14.3A și 14.3B). La pacienții cu APA, raportul mediu de aldosteron corectat cu cortizol (adică, raportul dintre PAC/cortizol din partea APA și cel din partea normală) este de 18:1. [41] Un punct de limită de 4:1 pentru acest raport este utilizat pentru a indica excesul unilateral de aldosteron. La pacienții cu IHA, raportul mediu de aldosteron corectat cu cortizol este de 1,8:1 (partea înaltă la partea scăzută), iar un raport mai mic de 3,0:1 sugerează hipersecreție bilaterală de aldosteron. [41]



Rezultatele prelevării bilaterale de probe venoase suprarenale [a]

Venă	Aldosteron (A), ng/dL	cortizolul (C), p g/dL	Raportul A/C	Raportul de aldosteron [b]
R vena suprarenală	250	647	0,4	
L vena suprarenală	4.267	495	8.6	21.5
Vena cavă inferioară	98	22	4.5	

[a] Se efectuează cu infuzie continuă de cosintropină, 50 ug /oră.
[b] Raportul A/C al venei suprarenale dominante împărțit la raportul A/C al venelor suprarenale nedominante.

B

SMOCHIN. 14.3 O femeie de 39 de ani a avut o istorie de 8 ani de hipertensiune arterială și hipocalemie . Testul de detectare a cazului pentru aldosteronismul primar a fost pozitiv, cu o concentrație plasmatică de aldosteron (PAC) de 41 ng/dL și activitate scăzută a reninei plasmatice (PRA) la mai puțin de 0,6 ng/ml pe oră (raport PAC/PRA > 68). Testul de confirmare pentru aldosteronismul primar a fost de asemenea pozitiv, cu excreție urinară de 24 de ore de aldosteron de 28 μg la o dietă bogată în sodiu (sodiu urinar, >200 mEq/24 ore). A, Tomografie computerizată suprarenală cu un nodul de 9 mm (*săgeată,* panoul din stânga) în suprarenala dreaptă și un nodul de 8 mm (*săgeată,* panoul din dreapta) în glanda suprarenală stângă. B, Prelevarea venoasă suprarenală a lateralizat secreția de aldosteron în glanda suprarenală stângă și două mici adenoame corticale au fost găsite la suprarenectomia stângă laparoscopică. Concentrația plasmatică postoperatorie de aldosteron a fost mai mică de 1,0 ng/dL. Hipokaliemia a fost vindecată și tensiunea arterială a fost normală fără ajutorul medicamentelor antihipertensive.

Prin urmare, majoritatea pacienților cu o sursă unilaterală de aldosteron au rate de lateralizare a aldosteronului corectate cu cortizol mai mari de 4,0, iar rapoarte mai mari de 3,0 dar mai mici de 4,0 reprezintă o zonă de suprapunere. Raporturile nu mai mari de 3,0 sunt în concordanță cu secreția bilaterală de aldosteron. Caracteristicile de testare ale prelevării de probe de venă suprarenală pentru detectarea hipersecreției unilaterale de aldosteron (APA sau PAH) sunt sensibilitate de 95% și specificitate de 100%. [41] La centrele cu experiență cu AVS, rata complicațiilor este de 2,5% sau mai puțin. [41,44] Complicațiile pot include hematomul inghinal simptomatic, hemoragia suprarenală și disecția unei vene suprarenale. Cu toate acestea, funcția corticosuprarenală rămâne intactă la majoritatea pacienților care suferă de hemoragie suprarenală legată de AVS. [46]

Unele centre și ghiduri de practică clinică recomandă ca AVS să fie efectuată la toți pacienții care au diagnosticul de aldosteronism primar. [31] Utilizarea AVS ar trebui să se bazeze pe preferințele pacientului, vârsta pacientului, comoditățile clinice și probabilitatea clinică de a găsi un APA. O abordare mai practică este utilizarea selectivă a AVS (vezi Fig. 14.2). [12,47]

Pe măsură ce sunt dezvoltați mai mulți agenți imagistici specifici pentru aldosteron , se speră că va fi disponibil un test de subtip nonvaziv precis și disponibil pe scară largă . [48]

Hiperaldosteronismul familial

Aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi: hiperaldosteronism familial tip 1

GRA (FH tip 1) a fost descris pentru prima dată într-o singură familie în 1966. [49] Douăzeci și șase de ani mai târziu a fost descoperită gena chimerică - cauzatoare *CYP11B1/CYP11B2* . [50] GRA este o formă de hiperaldosteronism în care hipersecreția de aldosteron poate fi inversată cu doze fiziologice de glucocorticoid. [51] Este rar, așa cum este ilustrat de un studiu pe 300 de pacienți consecutivi cu aldosteronism primar; doar doi pacienți au fost diagnosticați cu GRA (prevalență = 0,66%) (vezi Caseta 14.1) . [52] GRA se caracterizează prin hipertensiune arterială cu debut precoce, care este de obicei severă și refractară la terapiile antihipertensive convenționale, exces de aldosteron, PRA suprimată și producție în exces de 18-hidroxicortizol și 18-oxicortizol. Producția de mineralocorticoizi este reglată de hormonul adrenocorticotropin (ACTH) în loc de secretagogul normal, angiotensina II. Prin urmare, secreția de aldosteron poate fi suprimată prin terapia glucocorticoizi. În absența terapiei cu glucocorticoizi, această mutație are ca rezultat supraproducția de aldosteron și steroizii hibrizi 18-hidroxicortizol și 18-oxicortizol, care pot fi măsurați în urină pentru a pune diagnosticul.

Testarea genetică este un mijloc sensibil și specific de diagnosticare a GRA și evită necesitatea de a măsura nivelurile urinare de 18-oxicortizol și 18-hidroxicortizol sau de a efectua teste de supresie cu dexametazonă. Testarea genetică pentru GRA ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu aldosteronism primar care au antecedente familiale de aldosteronism primar, debut al aldosteronismului primar la o vârstă fragedă (<20 ani) sau antecedente familiale de accidente vasculare cerebrale la o vârstă fragedă.

Hiperaldosteronism familial tip 2

FH-2 este autosomal dominant și poate fi monogen. [2,53,54] Hiperaldosteronismul în FH-2 nu se suprimă cu dexa metazonă, iar testarea mutației GRA este negativă. FH-2 este mai frecvent decât FH-1, dar încă reprezintă mai puțin de 6% din toți pacienții cu aldosteronism primar. [52] Baza moleculară pentru FH-2 este neclară, deși un studiu recent de analiză a legăturii a arătat o asociere cu regiunea cromozomială 7p22. [53,54]

Hiperaldosteronism familial tip 3

FH-3 a fost descris pentru prima dată într-o singură familie în 2008. [55] Acest raport inițial a inclus un tată și două fiice care s-au prezentat cu hipertensiune arterială refractară înainte de vârsta de șapte ani și toate trei au fost tratate cu adrenalectomie bilaterală. Glandele suprarenale au prezentat hiperplazie masivă. Trei ani mai târziu a fost descoperită mutația cauzală a liniei germinale din această familie : o mutație punctuală în și în apropierea filtrului de selectivitate al canalului de potasiu *KCNJ5.* [56] Această mutație *KCNJ5* produce o conductanță crescută de sodiu și depolarizare celulară, declanșând intrarea calciului în celulele glomeruloasei, semnalul pentru producerea de aldosteron și proliferarea celulară. Alte familii cu hiperaldosteronism cu debut precoce au fost, de asemenea, identificate ca având mutații punctiforme ale liniei germinale în gena *KCNJ5* . [57,58] În familiile din Europa cu FH (exclus GRA), a fost găsită o nouă mutație germinativă G151E *KCNJ5* la doi pacienți cu aldosteronism primar din Italia și au prezentat un fenotip clinic și biochimic remarcabil mai ușor. [59] În patru familii cu aldosteronism primar cu debut precoce, mutațiile germinale G151R *KCNJ5 au fost găsite în două cu hiperplazie severă care necesită intervenție chirurgicală;* doi rude au avut mutații G151E și aldosteronism primar ușor. [60]

Mutații somatice în genele KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3 și CACNA1D

Mutațiile somatice în *KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3* și *CACNA1D* sunt găsite în aproximativ 50% din adenoamele producătoare de aldosteron rezecate. [61] Într-un studiu pe 474 de pacienți neselectați cu adenoame producătoare de aldosteron, heterozigot somatic

Mutațiile *KCNJ5 au fost prezente în 38%, mutațiile CACNA1D* în 9,3%, mutațiile *ATP1A1* în 5,3% și mutațiile *ATP2B3* în 1,7%. O metaanaliză care a inclus 1636 de pacienți cu aldosteronism primar care aveau mutații somatice *KCNJ5* a arătat că hiperaldosteronismul mai pronunțat, vârsta fragedă, sexul feminin și tumorile mai mari sunt caracteristicile fenotipice ale pacienților APA cu mutații *KCNJ5* . [62] În plus, pacienții cu mutații *KCNJ5* au fost mai frecvent de sex feminin și diagnosticați mai tineri, în comparație cu purtători sau non-purtători ai mutației *CACNA1D* . [61] Cu toate acestea, prezența uneia dintre aceste mutații somatice nu afectează diagnosticul sau tratamentul.

Au fost identificate mutații APA somatice suplimentare în alte trei gene: *ATP1A1* și *ATP2B3,* care codifică Na^{+}/K^{+} - ATPaza 1 și, respectiv, Ca^{++}-ATPaza 3; și, *CACNA1D,* care codifică un canal de calciu dependent de tensiune. [63,64] Într-un studiu ulterior, mutațiile somatice APA în *ATP1A1, ATP2B3* și *KCNJ5* au fost prezente în 6,3%, 0,9% și 39,3% din 112 APA, respectiv. [65] În plus, mutațiile germinale ale *CACNA1D* au fost acum raportate la doi copii cu aldosteronism primar. [66]

TRATAMENT

Scopul tratamentului este de a preveni morbiditatea și mortalitatea asociate cu hipertensiunea arterială, hipokaliemia și afectarea cardiovasculă. Cunoașterea cauzei aldosteronismului primar ajută la determinarea tratamentului adecvat. Normalizarea tensiunii arteriale nu ar trebui să fie singurul obiectiv. Pe lângă rinichi și colon, receptorii mineralocorticoizi sunt prezenți în inimă, creier și vasele de sânge. Secreția excesivă de aldosteron este asociată cu risc crescut de boli cardiovasculare și morbiditate. Prin urmare, normalizarea - aldosteronului circulant sau a blocării receptorilor mineralocorticoizi ar trebui să facă parte din planul de management pentru toți pacienții cu aldosteronism primar. Cu toate acestea, clinicienii trebuie să înțeleagă că majoritatea pacienților cu aldosteronism primar de lungă durată au un anumit grad de insuficiență renală care este mascat de hiperfiltrarea glomerulară asociată cu excesul de aldosteron. [67,68] Adevăratul grad de insuficiență renală poate deveni evident numai după o terapie farmacologică sau chirurgicală eficientă. [67,68]

Adrenalectomia unilaterală

Adrenalectomia laparoscopică unilaterală este o opțiune de tratament excelentă pentru pacienții cu APA sau hiperplazie unilaterală. [69,70] Deși controlul tensiunii arteriale se îmbunătățește la aproape 100% dintre pacienți postoperator, ratele medii de vindecare pe termen lung a hipertensiunii după adrenalectomia unilaterală pentru APA variază de la 30% la 60%. [34,39] Hipertensiunea persistentă după adrenectomia este corelată direct cu apariția mai multor rude de gradul I cu hipertensiune arterială, utilizarea a mai mult de doi antihipertensivi preoperator, vârsta înaintată, creșterea nivelului creatininei serice și durata hipertensiunii și este cel mai probabil cauzată de hipertensiunea primară coexistentă. [34,71,72]

Adrenalectomia laparoscopică este abordarea chirurgicală preferată și este asociată cu spitalizare mai scurtă și o morbiditate pe termen mai mică decât abordarea deschisă. Deoarece APA sunt mici și pot fi multiple, întreaga glanda suprarenală trebuie îndepărtată. [73] Pentru a reduce riscul chirurgical, hipokaliemia trebuie corectată cu suplimente de potasiu sau un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, sau ambele, preoperator. Aceste medicamente trebuie întrerupte postoperator. PAC trebuie măsurat la 1 până la 2 zile după operație pentru a confirma vindecarea biochimică. [39] Nivelurile de potasiu seric trebuie monitorizate săptămânal timp de 4 săptămâni după operație și trebuie urmată o dietă generoasă de sodiu pentru a evita hiperkaliemia hipoaldosteronismului care poate apărea din cauza suprimării cronice a axei RAA. [74,75] Hiperkalemia semnificativă clinic se dezvoltă după intervenție chirurgicală la aproximativ 5% dintre pacienții cu APA și suplimentarea pe termen scurt cu fludrocortizon

poate fi necesar. De obicei, hipertensiunea care a fost asociată cu excesul de aldosteron se rezolvă în 1 până la 3 luni după intervenție chirurgicală. S-a descoperit că adrenalectomia pentru APA este semnificativ mai puțin costisitoare decât terapia medicală pe termen lung. [76]

Tratament farmacologic

IHA și GRA ar trebui tratate medical. În plus, APA poate fi tratată medical dacă tratamentul medical include blocarea receptorilor mineralocorticoizi. [77,78] O dietă cu conținut limitat de sodiu (<100 mEq de sodiu pe zi), menținerea greutății corporale ideale, evitarea tutunului și exercițiile aerobice regulate contribuie în mod semnificativ la succesul tratamentului farmacologic. Niciun studiu randomizat controlat cu placebo nu a evaluat eficacitatea relativă a medicamentelor în tratamentul aldosteronismului primar. [79]

Spironolactona a fost medicamentul de elecție pentru tratarea - aldosteronismului primar de mai bine de patru decenii. Este disponibil sub formă de comprimate de 25 mg, 50 mg și 100 mg. Doza este de 12,5 până la 25 mg pe zi inițial și poate fi crescută la 400 mg pe zi, dacă este necesar, pentru a obține o concentrație de potasiu seric normal ridicat, fără ajutorul suplimentelor orale cu clorură de potasiu . Hipokaliemia răspunde prompt, dar corectarea hipertensiunii poate dura până la 4 până la 8 săptămâni. După câteva luni de terapie, doza de spironolactonă poate fi deseori scăzută până la 25 până la 50 mg pe zi; titrarea dozei se bazează pe un nivel obiectiv al potasiului seric în intervalul normal ridicat . Potasiul seric și creatinina trebuie monitorizate frecvent în primele 4 până la 6 săptămâni de terapie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Spironolactona crește timpul de înjumătățire al digoxinei și poate fi necesară ajustarea dozei de digoxină atunci când se începe tratamentul cu spironolactonă. Terapia concomitentă cu salicilați trebuie evitată deoarece aceștia interferează cu secreția tubulară a unui metabolit activ și scad eficacitatea spironolactonei. Cu toate acestea, spironolactona nu este selectivă pentru receptorii mineralocorticoizi. De exemplu, antagonismul la receptorul de testosteron poate duce la ginecomastie dureroasă, disfuncție erectilă și scăderea libidoului la bărbați, iar activitatea agonistă la receptorul de progesteron duce la neregularități menstruale la femei. [80]

Eplerenona este un antimineralocorticoid pe bază de steroizi care acționează ca un antagonist competitiv și selectiv al receptorului de mineralocorticoizi și a fost aprobat de Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru tratamentul - hipertensiunii arteriale esențiale necomplicate în 2003. comparativ cu spironolactona, eplerenona are 0,1% din afinitatea de legare la receptorii de androgeni și mai puțin de 1% din afinitatea de legare la receptorii de progesteron. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, care a comparat eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea eplerenonei cu cea a spironolactonei (100 până la 300 față de 75 până la 225 mg, respectiv) la pacienții cu aldosteronism primar, a constatat că spironolactona este superioară în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale , dar este asociată cu o rată mai mare de 5% față de mastie la bărbați (21% față de mastie). eplerenonă) și mastodinie feminină (21% față de 0%). [81] Eplerenona este disponibilă sub formă de comprimate de 25 mg și 50 mg. Pentru aldosteronismul primar, este rezonabil să începeți cu o doză de 25 mg de două ori pe zi (de două ori pe zi, din cauza timpului de înjumătățire mai scurt al eplerenonei în comparație cu spironolactona) și titrată în sus; ținta este o concentrație ridicată de potasiu seric fără ajutorul suplimentelor de potasiu. Doza maximă aprobată de FDA pentru hipertensiune arterială este de 100 mg pe zi. Studiile de potență cu eplerenonă arată cu 25% până la 50% mai puțină potență miligram-per-miligram în comparație cu spi ronolactona. La fel ca și în cazul spironolactonei, este important să monitorizați îndeaproape tensiunea arterială, potasiul seric și nivelul creatininei serice. Efectele secundare includ amețeli, dureri de cap, oboseală, diarrhea , hipertrigliceridemie și enzime hepatice crescute.

Pacienții cu IHA necesită frecvent un al doilea agent antihipertensiv pentru a obține un control bun al tensiunii arteriale. Hipervolemia este un motiv major pentru rezistența la terapia medicamentoasă, iar dozele mici de tiazidă (de exemplu, 12,5 până la 50 mg de hidroclorotiazidă pe zi) sau un diuretic sulfonamidic înrudit sunt eficiente în combinație cu antagonistul receptorilor mineralocorticoizi . Deoarece acești agenți conduc adesea la hipokaliemie suplimentară, nivelurile de potasiu seric trebuie monitorizate.

Înainte de a începe tratamentul pentru GRA, diagnosticul de GRA trebuie confirmat cu teste genetice. La pacientul GRA, tratamentul cronic cu doze fiziologice de glucocorticoid normalizează tensiunea arterială și corectează hipokaliemia. Clinicianul trebuie să fie precaut cu privire la sindromul Cushing iatrogen cu doze excesive de glucocorticoizi, mai ales când dexa metazonă este utilizată la copii. Ar trebui prescriși agenți cu acțiune mai scurtă, cum ar fi prednison sau hidrocortizon, utilizând cea mai mică doză eficientă în raport cu suprafața corpului (de exemplu, hidrocortizon, 10 până la 12 mg/m2 pe zi). Tensiunea arterială țintă la copii ar trebui să fie ghidată de percentilele tensiunii arteriale specifice vârstei. Copiii trebuie monitorizați de pediatri cu experiență în terapia cu glucocorticoizi, cu o atenție deosebită acordată prevenirii întârzierii creșterii liniare ca urmare a supratratamentului. Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi la acești pacienți poate fi la fel de eficient ca și glucocorticoizii și evită perturbarea potențială a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale și riscul de reacții adverse iatrogenice. În plus, terapia cu glucocorticoizi sau blocarea receptorului mineralocorticoid poate avea chiar un rol la pacienții normotensivi GRA. [18]

Sarcina

Aldosteronismul primar este mai puțin frecvent în sarcină, cu mai puțin de 40 de paciente raportate în literatura medicală și majoritatea pacienților au avut APA. [82-85] Aldosteronismul primar poate duce la întârzierea creșterii intrauterine, nașterea prematură, decesul fetal intrauterin și abrupția placentară. [86] Testarea de detectare a cazului pentru aldosteronismul primar la femeia însărcinată este aceeași ca și pentru pacienții care nu sunt însărcinate: probă de sânge de dimineață pentru măsurarea activității aldosteronului și a reninei plasmatice sau măsurarea masei reninei. Renină suprimată și un nivel de aldosteron mai mare de 15 ng/dL este un test de detectare a cazurilor pozitive pentru aldosteronismul primar. Dacă hipokaliemia spontană este prezentă la femeia cu aldosteron ridicat și renina suprimată, nu este necesară testarea de confirmare. La femeia normokaliemică cu un test de depistare a cazului pozitiv, trebuie urmărite teste de confirmare. Cu toate acestea, testul de stimulare cu captopril este contraindicat în sarcină, iar testul de perfuzie cu ser fiziologic poate să nu fie bine tolerat. O opțiune este măsurarea sodiului și aldosteronului într-o colectare de urină de 24 de ore pe o dietă ambientală cu sodiu.

Testarea de subtip cu RMN abdominal fără gadoliniu este testul de elecție. Imagistica suprarenală cu CT, scintigrafia cu iodocolesterol și prelevarea de probe ale suprarenalei ar trebui evitate în timpul sarcinii. După cum se subliniază în ghidurile revizuite ale Societății Endocrine privind aldosteronismul primar, [12] Prelevarea de probe de venă suprarenală poate să nu fie necesară la pacienții cu aldosteronism primar puternic, care au mai puțin de 35 de ani și au un adenom suprarenal unilateral clar la imagistica în secțiune transversală. [12,39]

Aldosteronismul primar în timpul sarcinii este fascinant prin faptul că gradul de boală poate fi îmbunătățit sau agravat de sarcină. La unele femei cu aldosteronism primar, nivelurile sanguine ridicate ale progesteronului asociat sarcinii sunt antagoniste la nivelul receptorului de mineralocorticoizi și blochează parțial acțiunea aldosteronului; aceste paciente au o ameliorare a manifestărilor aldosteronismului primar în timpul sarcinii. [87,88] La alte femei însărcinate, expresia crescută a receptorului de tropină a hormonului luteinizant (LHCGR) și a receptorului hormonal eliberator de gonadotropină (GnRHR) a fost documentată în APA.

iar gradul de hiperaldosteronism este agravat de nivelurile crescute ale gonadotropinei corionice umane în sânge legate de sarcină. [89,90]

Tipul de tratament pentru aldosteronismul primar la sarcină depinde de cât de dificil este gestionarea hipertensiunii arteriale și a hipokaliemiei. Dacă pacientul se află în subgrupul de pacienți care au o remisie în grad de aldosteronism primar, atunci intervenția chirurgicală sau tratamentul cu un antagonist mineralocorticoid poate fi evitată până după naștere. Cu toate acestea, dacă hipertensiunea arterială și hipokaliemia sunt marcate, atunci este indicată intervenția chirurgicală și/sau medicală. Adrenalectomia laparoscopică unilaterală în timpul celui de-al doilea trimestru poate fi luată în considerare la acele femei cu aldosteronism primar confirmat și macroadenom suprarenal unilateral clar (>10 mm).

Spironolactona traversează placenta și este un medicament FDA de categoria C pentru sarcină, deoarece a fost documentată feminizarea șobolanilor masculi nou-născuți. Cu toate acestea, există un singur caz uman în literatura medicală în care tratamentul cu spirono lactonă în timpul sarcinii a dus la genitale ambigue la un sugar de sex masculin; aceasta a avut loc la o femeie tratată cu spironolactonă pentru boala ovarelor polichistice înainte de sarcină și până în a cincea săptămână de gestație. [91] Eplerenona este un medicament FDA de categoria B de sarcină . Prin urmare, pentru acele gravide care vor fi tratate medical, hipertensiunea trebuie tratată cu medicamente antihipertensive standard aprobate pentru utilizare în timpul sarcinii. Hipokaliemia, dacă este prezentă, trebuie tratată cu suplimente orale de potasiu. Pentru acei pacienți cu hipertensiune arterială refractară și/sau hipokaliemie, adăugarea de eplerenone poate fi luată în considerare cu prudență. [92,93]

ALTE FORME DE EXCES SAU EFECT DE MINERALOCORTICOID

Tulburările medicale asociate cu efectul de mineralocorti coid în exces de la 11-deoxicorticosteron (DOC) și cortizol sunt enumerate în Caseta 14.1 . Aceste diagnostice trebuie luate în considerare dacă PAC și PRA sunt scăzute la un pacient cu hipertensiune arterială și hipokaliemie.

Hiperdeoxicorticosteronism

Hiperplazia suprarenală congenitală

Hiperplazia suprarenală congenitală (CAH) este un grup de tulburări autosomale recesive cauzate de defecte enzimatice în steroidogeneza suprarenală care au ca rezultat secreția deficitară de cortizol. [94,95] Aproximativ 90% din cazurile de CAH sunt cauzate de deficiența de 21-hidroxilază, care nu duce la hipertensiune arterială. [96] Deficiențele de 11 β- hidroxilază (CYP11B1, P450c11) sau 17 α- hidroxilază (CYP17, P450c17) provoacă hipertensiune arterială și hipokaliemie din cauza hipersecreției mineralocorticoidului DOC. Efectul mineralocorticoid al nivelurilor circulante crescute de DOC scade, de asemenea, secretia de renina si aldosteron. Aceste mutații sunt autosomal recesive în moștenire și sunt de obicei diagnosticate în copilărie. Cu toate acestea, s-a demonstrat că defectele enzimatice parțiale cauzează hipertensiune la adulți.

Deficit de 11 β -hidroxilază

Aproximativ 5% din toate cazurile de CAH sunt cauzate de deficitul de 11 β -hidroxilază; prevalența la caucazieni este de 1 la 100.000. [97] Mai mult de 40 de mutații au fost descrise în CYP11B1, gena care codifică 11 β- hidroxilaza. [98] Există o prevalență crescută în rândul evreilor sefarzi din Maroc, ceea ce sugerează un efect fondator. Conversia afectată a DOC în corticosteron are ca rezultat niveluri ridicate de DOC și 11-deoxi-cortizol; efectul de masă al substratului are ca rezultat creșterea nivelului de androgeni suprarenali. Fetele sunt prezente în copilărie cu hipertensiune arterială, hipokaliemie, acnee, hirsutism și virilizare . Băieții cu CAH ca rezultat al deficitului de 11 β- hidroxilază prezintă hipertensiune arterială, hipokaliemie și pubertate pseudoprecoce. Aproximativ două treimi dintre pacienți au ușoare

până la hipertensiune arterială moderată. Testele de screening inițiale includ măsurarea nivelurilor sanguine de DOC, 11-deoxicortizol, androstendionă , testosteron și DHEA-S; toate acestea ar trebui crescute peste limita superioară a intervalelor de referință respective. Testarea de confirmare include testarea mutațiilor liniei germinale (www.genetests.org) .

17 α -hidroxilază

17 α -hidroxilază este o cauză foarte rară a CAH și nu sunt disponibile date bune de prevalență, dar probabil mai puțin de 1 din 1.000.000 de născuți vii. [99] 17 α -hidroxilaza este esențială pentru sinteza cortizolului și a hormonilor gonadici, iar deficiența are ca rezultat scăderea producției de cortizol și steroizi sexuali. Masculii genetici 46,XY prezintă fie pseudohermafroditism, fie ca femele fenotipice, iar femelele 46,XX prezintă amenoree primară. Prin urmare, o persoană cu această formă de CAH nu poate veni la asistență medicală până la pubertate. Copiii, adolescenții și adulții tineri care prezintă hipertensiune arterială și hipokaliemie spontană și niveluri scăzute de aldosteron și renină ar trebui să fie testați pentru CAH. Deși foarte rar, există o prevalență crescută a deficitului de 17 α -hidroxilază în rândul menoniților olandezi. Testele de screening inițiale includ măsurarea nivelurilor sanguine de androstenedionă, testoster one, DHEA-S, 17-hidroxiprogesteron, aldosteron și cortisol ; toate acestea ar trebui să fie fie mici, fie la quartila inferioară a intervalelor de referință respective. Concentrațiile plasmatice de DOC și corticosteron trebuie să fie peste limita superioară a intervalelor de referință respective. Testarea de confirmare include testarea mutațiilor germinale (www.genetests.org) .

Tumora producătoare de deoxicorticosteron

Tumorile suprarenale pure producătoare de DOC sunt foarte rare și de obicei mari și maligne. [100] S-a dovedit că unii pacienți prezintă adenoame suprarenocorticale benigne producătoare de DOC. [101] Unele dintre aceste neoplasme suprarenale cosecrează androgeni și estrogeni în plus față de DOC, ceea ce poate provoca virilizare la femei sau feminizare la bărbați. Prezentarea clinică tipică ar fi aceea de debut relativ rapid a hipertensiunii marcate asociate cu hipokaliemie și niveluri scăzute de aldosteron și renină în sânge. Un nivel ridicat de DOC plasmatic sau tetrahidrodeoxicorticosteron urinar și o tumoră suprarenală mare observată pe CT confirmă diagnosticul. Secreția de aldosteron la acești pacienți este de obicei suprimată.

Rezistența primară la cortizol

Secreția crescută de cortizol și concentrațiile plasmatice de cortizol fără semne de sindrom Cushing se găsesc la pacienții cu rezistență primară la cortizol (sau rezistență la glucocorticoizi), un sindrom familial rar. [102.103] Rezistența primară la cortizol este cauzată de defecte genetice ale receptorului de glucocorticoizi și din complexul receptor-steroizi. Sindromul se caracterizează prin alcaloză hipokaliemică, hipertensiune arterială, concentrații plasmatice crescute de DOC și secreție de androgeni suprarenale crescută. Hipertensiunea arterială și hipocalemia rezultă din efectele combinate ale excesului de DOC și a accesului crescut de cortizol la receptorul de mineralocorticoizi , ducând la rate ridicate de producție de cortizol care depășesc activitatea 11 β-hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 2 (HSD11B2). Majoritatea indivizilor afectați prezintă în copilărie hipertensiune arterială și hipokaliemie spontană și niveluri scăzute de aldosteron și renină. Testele inițiale de screening includ măsurarea nivelurilor sanguine de cortizol, DOC, 11-deoxicortizol, androstenedionă, testosteron și DHEA-S; toate acestea ar trebui crescute peste limita superioară a intervalelor de referință respective. În plus, excreția urinară de cortizol în 24 de ore este peste limita superioară a intervalului de referință și ACTH seric nu este suprimat. Testarea de confirmare include testarea mutației liniei germinale (www.genetests.org).

Sindromul aparent de exces de mineralocorticoizi

Excesul aparent de mineralocorticoizi este rezultatul activității afectate a enzimei microzomale HSD11B2, care în mod normal inactivează cortizolul în rinichi, transformându-l în compusul inactiv 11-ceto, cortizon. [104] Cortizolul poate fi un mineralocorticoid puternic, iar atunci când HSD11B2 este deficitar genetic sau activitatea sa blocată, nivelurile ridicate de cortizol se acumulează în rinichi. Scăderea activității HSD11B2 poate fi ereditară sau poate fi secundară inhibării farmacologice a activității enzimatice de către acidul glicirizic, principiul activ al rădăcinii de lemn dulce *(Glycyrrhiza glabra).* [105] Formele congenitale sunt rare tulburări autozomale recesive; mai puțin de 50 de pacienți au fost identificați în întreaga lume. [106] Excesul de mineralocorticoizi aparente congenital se prezintă în mod obișnuit în copilărie cu hipertensiune arterială, hipokaliemie, greutate mică la naștere, insuficiență de a prospera, hipertensiune arterială, poliurie și polidipsie și creștere slabă. [98] Excesul aparent de mineralocorticoizi dobândit, atribuit ingerării rădăcinii de lemn dulce, prezintă hipertensiune arterială și hipokaliemie; cauza devine evidentă atunci când se obține un istoric medical bun. În plus, atunci când HSD11B2 este copleșit de hipersecreția masivă de cortizol asociată cu sindromul Cushing din cauza sindromului ACTH ectopic, hipertensiunea hipokaliemică poate fi unul dintre rezultate. [107] Fenotipul clinic al pacienților cu exces aparent de mineralocorticoid atribuit deficienței congenitale sau inhibării HSD11B2 include hipertensiune arterială, hipokaliemie, alcaloză metabolică, renină scăzută, aldosteron scăzut și niveluri plasmatice normale de cortizol. Diagnosticul excesului aparent de mineralocorticoid este confirmat prin demonstrarea unui raport anormal (ridicat) dintre cortizol și cortizon într-o colectare de urină de 24 de ore. Profilul anormal al metaboliților cortizol-cor tizon urinar reflectă scăderea activității HSD11B2 ; raportul dintre cortizol și cortizon este de obicei crescut de zece ori peste valoarea normală. [104] Nivelurile DOC pot fi, de asemenea, crescute în sindromul Cushing sever dependent de ACTH și pot contribui la hipertensiune arterială și hipokaliemie în această tulburare.

Sindromul Liddle: transport ionic tubular renal anormal

În 1963, Grant Liddle a descris o tulburare renală autosomal dominantă cu o prezentare similară cu aldosteronismul primar cu hipertensiune arterială, hipokaliemie și kaliureză inadecvată. [108] Cu toate acestea, nivelurile sanguine de aldosteron și renină au fost foarte scăzute, astfel încât tulburarea a fost numită *pseudoaldosteronism.* Sindromul Liddle este cauzat de mutații autosomale dominante în subunitatea β sau γ a canalului de sodiu epitelial sensibil la amiloride. [98] Este extrem de rar, cu mai puțin de 30 de familii raportate în întreaga lume. [109] Această mutație are ca rezultat o activitate sporită a canalului epitelial de sodiu și pacienții prezintă o reabsorbție renală crescută de sodiu, pierdere de potasiu , hipertensiune arterială și hipokaliemie. Cu toate acestea, după cum sa menționat mai sus, nivelurile sanguine de aldosteron și renină sunt scăzute. Persoanele afectate se prezintă de obicei ca copii sau adulți tineri cu hipertensiune arterială și hipokaliemie spontană și niveluri scăzute de aldosteron și renină. Un istoric familial de hipertensiune arterială asociat cu hipopotasemie face sindromul Liddle mai probabil. Constatarea unor niveluri scazute de aldosteron si renina la pacientul hipertensiv hipokalemic ar trebui sa ridice posibilitatea aparitiei sindromului Liddle. Când au fost excluse celelalte cauze ale acestei prezentări, atunci trebuie luat în considerare un studiu de tratament cu amilorid sau triamteren. Sindromul Liddle poate fi distins cu ușurință de excesul aparent de mineralocorticoizi pe baza răspunsului clinic bun la amilorid sau triam teren combinat cu o dietă cu conținut limitat de sodiu, lipsa de eficacitate a spironolactonei și dexametazonei și a raportului normal cortizon/cortizol în urină de 24 de ore. Sunt disponibile teste genetice clinice (vezi www.genetests.org) .

Referințe

1. Conn JW. Adresă prezidențială. I. Fond de pictură. II. Aldosteronismul primar, un nou sindrom clinic. *J Lab Clin Med* . 1955;45:3-17.
2. Finantator JW. Genetica aldosteronismului primar. *Front Horm Res* . 2014;43:70-78.
3. Fishman LM, Kuchel O, Liddle GW, Michelakis AM, Gordon RD, Chick WT. Incidența aldosteronismului primar a hipertensiunii arteriale „esențiale" necomplicate. Un studiu prospectiv cu secreție crescută de aldosteron și activitate suprimată a reninei plasmatice utilizat ca criterii de diagnostic. *JAMA* . 1968;205:497-502.
4. Kaplan NM. Hipokaliemia la pacientul hipertensiv, cu observații asupra incidenței aldosteronismului primar. *Ann Intern Med* . 1967;66:1079-1090.
5. Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. Rata de incidență a feocromocitomului și a sindromului Conn în Danemarca, 1977-1981. *J Hum Hipertens* . 1988;2:187-189.
6. Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalența hipertensiunii primare și secundare : studii într-un eșantion de populație aleatoriu. *Br Med J* . 1976;2:554-556.
7. Streeten DH, Tomycz N, Anderson GH. Fiabilitatea metodelor de screening pentru diagnosticul aldosteronismului primar. *Am J Med* . 1979;67:403-413.
8. Tucker RM, Labarthe DR. Frecvența tratamentului chirurgical al hipertensiunii arteriale la adulți la Clinica Mayo din 1973 până în 1975. *Mayo Clin Proc* . 1977;52:549–545.
9. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Hipertensiune secundară într-o clinică de tensiune arterială. *Arch Intern Med* . 1987;147:1289-1293.
10. Tânărul WF. Aldosteronismul primar: renașterea unui sindrom. *Clin Endocrinol. (Oxf)* . 2007;66:607-618.
11. Stowasser M. Actualizare în aldosteronismul primar. *J Clin Endocrinol Metab* . 2015;100:1-10.
12. Funder JW, Carey RM, Mantero F și colab. Managementul aldosteronismului primar: detectarea cazului, diagnosticul și tratamentul: un ghid de practică clinică a Societății Endocrine. *J Clin Endocrinol Metab* . 2016:jc20154061.
13. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC și colab. Diagnosticul crescut al aldosteronismului primar, inclusiv al formelor corectabile chirurgical, în centre de pe cinci continente. *J Clin Endocrinol Metab* . 2004;89:1045-1050.
14. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, Androulakis I, Kaltsas G. Progresul în aldosteronismul primar: o revizuire a prevalenței aldosteronismului primar în pre-hipertensiune și hipertensiune arterială. *Eur J Endocrinol* . 2015;172:191-203.
15. Ma JT, Wang C, Lam KS și colab. Cincizeci de cazuri de hiperaldosteronism primar în chinezii din Hong Kong cu o frecvență ridicată de paralizie periodică. Evaluarea tehnicilor de localizare a tumorii. *QJ Med* . 1986;61:1021-1037.
16. Young WF, Jr., Klee GG. Aldosteronismul primar. Evaluarea diagnostica. *Endocrinol Metab Clin North Am* . 1988;17:367-395.
17. Torres VE, Young WF, Jr., Offord KP, Hattery RR. Asocierea hipokaliemiei, aldosteronismului și chisturilor renale. *N Engl J Med* . 1990;322:345-351.
18. Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Dovezi pentru structura și funcția anormală a ventriculului stâng la indivizii normotensivi cu hiperaldosteronism familial tip I. *J Clin Endocrinol Metab* . 2005;90:5070-5076.
19. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Dovezi pentru o rată crescută a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu aldosteronism primar. *J Am Coll Cardiol* . 2005;45:1243-1248.
20. Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, et al. Predictori ai scăderii ratei de filtrare glomerulară și a prevalenței bolii renale cronice după tratamentul aldosteronismului primar: rezultatul renal al 213 cazuri. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:1593-1598.
21. Tanabe A, Naruse M, Naruse K, et al. Hipertrofia ventriculară stângă este mai proeminentă la pacienții cu aldosteronism primar decât la pacienții cu alte tipuri de hipertensiune arterială secundară. *Hipertens Res* . 1997;20:85-90.
22. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Modificări ale anatomiei și funcției ventriculului stâng în hipertensiune arterială și aldosteronism primar. *Hipertensiune arterială* . 1996;27:1039-1045.
23. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. Un test de screening pentru identificarea adenomului care produce aldosteron prin măsurarea activității reninei plasmatice. Rezultate la pacienții hipertensivi. *Arch Intern Med* . 1981;141:1589-1593.
24. Montori VM, Young WF, Jr. Utilizarea raportului dintre concentrația de aldosteron plasmatic și activitatea reninei plasmatice ca test de screening pentru aldosteronismul primar. O revizuire sistematică a literaturii. *Endocrinol Metab Clin North Am* . 2002;31:619-632, xi.
25. Weinberger MH, Fineberg NS. Diagnosticul aldosteronismului primar și separarea a două subtipuri majore. *Arch Intern Med* . 1993;153:2125-2129.
26. Young WF, Jr. Aldosteronism primar: diagnostic. În: Mansoor GA, ed. *Hipertensiune arterială secundară: prezentare clinică, diagnostic și tratament* . Totowa, New Jersey: Humana Press; 2004:119-37.
27. Schwartz GL, Turner ST. Screening pentru aldosteronismul primar în hipertensiunea arterială esențială: acuratețea diagnosticului raportului dintre concentrația de aldosteron în plasmă și activitatea reninei plasmatice. *Clin Chem* . 2005;51:386-394.
28. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Valabilitatea raportului de activitate aldosteron-renină plasmatică la subiecții afro-americani și albi cu hipertensiune arterială rezistentă. *Sunt J hipertens* . 2005;18:805-812.
29. Lim PO, Farquharson CA, Shiels P, Jung RT, Struthers AD, MacDonald TM. Efectele adverse ale sării cu fludrocortizon în hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 2001;37:856-861.
30. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, et al. Spectrul clinic în schimbare al aldosticului primar . *Am J Med* . 1983;74:641-651.
31. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Detectarea cazului, diagnosticul și tratamentul pacienților cu aldosteronism primar: un ghid de practică clinică a societății endocrine. *J Clin Endocrinol Metab* . 2008;93:3266-3281.
32. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Testarea suprimarii cu soluție salină pe scaun pentru diagnosticul aldosteronismului primar: un studiu preliminar. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:2745-2753.
33. Stowasser M, Gordon RD. Aldosteronismul primar - investigarea atentă este esențială și plină de satisfacții. *Mol Cell Endocrinol* . 2004;217:33-39.
34. Sawka AM, Young WF, Thompson GB și colab. Aldosteronismul primar: factori asociați cu normalizarea tensiunii arteriale după intervenție chirurgicală. *Ann Intern Med* . 2001;135:258-261.
35. Citton M, Viel G, Rossi GP, Mantero F, Nitti D, Iacobone M. Rezultatul tratamentului chirurgical al aldosteronismului primar. *Langenbecks Arch Surg* . 2015;400:325-331.
36. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Controlul pe termen lung a tensiunii arteriale la pacienții supuși adrenalectomiei pentru hiperaldosteronism primar. *Chirurgie* . 2014;156:1394-1403.
37. Hussain S, Panteliou E, Berney DM, et al. Carcinom carcinom suprarenocortical secretor de aldosteron pur la un pacient cu hiperaldosteronism primar refractar. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* . 2015;2015:150064.
38. Kendrick ML, Curlee K, Lloyd R, și colab. Carcinoamele adrenocorticale secretoare de aldosteron sunt asociate cu riscuri și rezultate operatorii unice. *Chirurgie* . 2002;132:1008-1011; discuție 12.
39. Lim V, Guo Q, Grant CS și colab. Acuratețea imagistică suprarenală și a prelevării de probe venoase suprarenale în prezicerea vindecării chirurgicale a aldosteronismului primar. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:2712-2719.
40. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Au descoperit întâmplător mase suprarenale. Endocr *Rev.* 1995;16:460-484.

41. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Rolul prelevării de probe venoase suprarenale în aldosteronismul primar. *Chirurgie* . 2004;136:1227-1235.
42. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, și colab. Revizuire sistematică: proceduri de diagnostic pentru diferențierea anomaliilor suprarenale unilaterale de cele bilaterale în aldosteronismul primar . *Ann Intern Med* . 2009;151:329-337.
43. Young WF, Stanson AW. Care sunt cheile pentru prelevarea cu succes a probelor venoase suprarenale (AVS) la pacienții cu aldosteronism primar? *Clin Endocrinol. (Oxf)* . 2009;70:14-17.
44. Daunt N. Eșantionarea venelor suprarenale: cum să o faci rapid, ușor și de succes. *Radiografie* . 2005;25(Suppl 1):S143-S158.
45. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M și colab. O declarație de consens de experți cu privire la utilizarea prelevării de probe de vene suprarenale pentru subtipizarea aldosteronismului primar. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:151-160.
46. Monticone S, Satoh F, Dietz AS, et al. Managementul clinic și rezultatele hemoragiei suprarenale după prelevarea de probe de venă suprarenală în aldosteronismul primar. *Hipertensiune arterială* . 2016;67:146-152.
47. Young WF, Jr., Hogan MJ. Hipermineralocorticoidism independent de renină. *Trends Endocrinol Metab* . 1994;5:97-106.
48. Abe T, Naruse M, Young WF, Jr., și colab. Un nou agent de imagistică specific CYP11B2 pentru detectarea subtipurilor unilaterale de aldosteronism primar. *J Clin Endocrinol Metab* . 2016;101:1008-1015.
49. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hipertensiune arterială, secreție crescută de aldosteron și activitate scăzută a reninei plasmatice ameliorate de dexametazonă. *Can Med Conf. J* . 1966;95:1109-1119.
50. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. O genă himerică a 11 beta-hidroxilazei/aldosteron sintazei - cauzează aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi și hipertensiune arterială umană. *Natura* . 1992;355:262-265.
51. Rich GM, Ulick S, Cook S, Wang JZ, Lifton RP, Dluhy RG. Aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi într-o familie mare: spectru clinic și diagnostic folosind un fenotip bio-chimic caracteristic. *Ann Intern Med* . 1992;116:813-820.
52. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalența și caracteristicile hiperaldosteronismului familial : studiul PATOGEN (Primary Aldosteronism in TOrino-GENetic forms). *Hipertensiune arterială* . 2011;58:797-803.
53. Sukor N, Mulatero P, Gordon RD, et al. Dovezi suplimentare pentru legătura dintre hiperaldosteronismul familial de tip II la cromozomul 7p22 în familiile italiene, precum și în Australia și America de Sud. *J Hipertens* . 2008;26:1577-1582.
54. Carss KJ, Stowasser M, Gordon RD, O'Shaughnessy KM. Studiu suplimentar al cromozomului 7p22 pentru a identifica baza moleculară a hiperaldosteronismului familial de tip II. *J Hum Hipertens* . 2011;25:560-564.
55. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. O formă nouă de hipertensiune mendeliană umană care prezintă aldosteronism non-glucocorticoizi remediabil. *J Clin Endocrinol Metab* . 2008;93:3117-3123.
56. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. Mutații ale canalului K+ în adenoamele producătoare de aldosteron suprarenale și hipertensiunea ereditară. *Știința* . 2011;331:768-772.
57. Mussa A, Camilla R, Monticone S, et al. Sindrom poliurico-polidipsic într-un caz pediatric de hiperaldosteronism familial remediabil non-glucocorticoizi. *Endocr J* . 2012;59:497-502.
58. Charmandari E, Sertedaki A, Kino T, et al. O nouă mutație punctuală a genei KCNJ5 care provoacă hiperaldosteronism primar și hipertensiune arterială autosomal dominantă cu debut precoce. *J Clin Endocrinol Metab* . 2012;97:E1532-E1539.
59. Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC, et al. Mutații KCNJ5 în familiile europene cu hiperaldosteronism familial neremediabil cu glucocorticoizi. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:235-240.
60. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, et al. Hipertensiune arterială cu sau fără hiperplazie suprarenală din cauza diferitelor mutații moștenite în canalul de potasiu KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci USA* . 2012;109:2533-2538.
61. Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, et al. Spectrul genetic și corelațiile clinice ale mutațiilor somatice în adenomul producator de aldosteron. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:354-361.
62. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, Letizia C, Funder JW, Rossi GP. O meta-analiză a mutațiilor canalului somatic KCNJ5 K(+) la 1636 de pacienți cu adenom producător de aldosteron. *J Clin Endocrinol Metab* . 2015;100:E1089-E1095.
63. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al. Mutațiile somatice ale ATP1A1 și ATP2B3 duc la adenoame producătoare de aldosteron și hipertensiune arterială secundară. *Nat Genet* . 2013;45:440-444, 4e1-2.
64. Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, et al. Mutațiile somatice ale ATP1A1 și CACNA1D se află sub un subtip comun de hipertensiune suprarenală. *Nat Genet* . 2013;45:1055-1060.
65. Williams TA, Monticone S, Schack VR, et al. Mutații somatice ATP1A1, ATP2B3 și KCNJ5 în adenoamele producătoare de aldosteron. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:188-195.
66. Scholl UI, Goh G, Stolting G și colab. Mutații somatice și germinale ale canalului de calciu CACNA1D în adenoamele producătoare de aldosteron și aldosteronismul primar. *Nat Genet* . 2013;45:1050-1054.
67. Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Hemodinamica intrarenală în aldosteronismul primar înainte și după tratament. *J Clin Endocrinol Metab* . 2009;94:1191-1197.
68. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, et al. Factori de risc asociați cu o rată scăzută de filtrare glomerulară în aldosteronismul primar. *J Clin Endocrinol Metab* . 2009;94:869-875.
69. Assalia A, Gagner M. Adrenalectomia laparoscopică. *Br J Surg* . 2004;91:1259-1274.
70. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wangberg B. Revizuirea sistematică a intervenției chirurgicale și a rezultatelor la pacienții cu aldosteronism primar. *Br J Surg* . 2015;102:307-317.
71. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factori care influențează rezultatul intervenției chirurgicale pentru aldosteronismul primar. *Arch Surg* . 1996;131:646-650.
72. Worth PJ, Kunio NR, Siegfried I, Sheppard BC, Gilbert EW. Caracteristici care prezic îmbunătățirea clinică și vindecarea după adrenalectomia laparoscopică pentru aldosteronismul primar într-o cohortă mare. *Am J Surg* . 2015;210:702-709.
73. Ishidoya S, Ito A, Sakai K, et al. Adrenalectomia laparoscopică parțială versus totală pentru adenom producator de aldosteron. *J Urol* . 2005;174:40-43.
74. Chiang WF, Cheng CJ, Wu ST și colab. Incidența și factorii hiperkalemiei post-adrenalectomie la pacienții cu adenom producator de aldosteron. *Clin Chim Acta* . 2013;424:114-118.
75. Yorke E, Stafford S, Holmes D, Sheth S, Melck A. Deficiența de aldosteron după adrenalectomia unilaterală pentru sindromul Conn: raport de caz și revizuire a literaturii. *Int J Surg Case Rep* . 2015;7C:141-144.
76. Sywak M, Pasieka JL. Urmărirea pe termen lung și beneficiul costurilor adrenalectomiei la pacienții cu hiperaldosteronism primar. *Br J Surg* . 2002;89:1587-1593.
77. Ghose RP, Sala PM, Bravo EL. Managementul medical al adenoamelor producătoare de aldosteron. *Ann Intern Med* . 1999;131:105-108.
78. Sechi LA, Colussi GL, Novello M, Uzzau A, Catena C. Antago niști ai receptorilor mineralocorticoizi și rezultate clinice în aldosteronismul primar: la fel de bun ca chirurgia? *Horm Metab Res* . 2015;47:1000-1006.
79. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. O revizuire a tratamentului medical al aldosteronismului primar . *J Hipertens* . 2001;19:353-361.
80. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Eficacitatea și toleranța spironolactonei în hipertensiunea esențială. *Am J Cardiol* . 1987;60:820-825.
81. Parthasarathy HK, Menard J, White WB și colab. Un studiu dublu-orb, randomizat, care compară - efectul antihipertensiv al eplerenonei și spironolactonei la pacienții cu hipertensiune și dovezi de aldosteronism primar. *J Hipertens* . 2011;29:980-990.
82. Eschler DC, Kogekar N, Pessah-Pollack R. Management of adrenal tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* . 2015;44:381-397.
83. Monticone S, Auchus RJ, Rainey WE. Tulburări suprarenale în sarcină. *Nat Rev Endocrinol* . 2012;8:668-678.
84. Riester A, Reincke M. Progrese în aldosteronismul primar: antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și managementul aldosteronismului primar în sarcină. *Eur J Endocrinol* . 2015;172:R23-R30.
85. Krysiak R, Samborek M, Stojko R. Aldosteronismul primar în sarcină. *Acta Clin Belg* . 2012;67:130-134.
86. Eguchi K, Hoshide S, Nagashima S, Maekawa T, Sasano H, Kario K. Un rezultat advers asociat sarcinii din cauza aldosteronismului primar trecut cu vederea. *Intern Med* . 2014;53:2499-2504.
87. Campino C, Trejo P, Carvajal CA, et al. Hiperaldosteronismul familial normalizat de sarcină de tip I: un rol nou pentru progesteron? *J Hum Hipertens* . 2015;29:138-139.
88. Ronconi V, Turchi F, Zennaro MC, Boscaro M, Giacchetti G. Creșterea progesteronului contracarează acțiunea aldosteronului la o gravidă cu aldosteronism primar. *Clin Endocrinol.* (Oxf) 2011;74:278-279.
89. Albiger NM, Sartorato P, Mariniello B, et al. Un caz de aldosteronism primar în sarcină : receptorii LH și GNRH au un rol potențial în reglarea secreției de aldosteron ? *Eur J Endocrinol* . 2011;164:405-412.
90. Teo AE, Garg S, Shaikh LH, et al. Sarcina, aldosteronismul primar și mutațiile suprarenale CTNNB1. *N Engl J Med* . 2015;373:1429-1436.
91. Shah A. Genitale ambigue la un nou-născut cu expunere la spironolactonă. A 93-a reuniune anuală a Societății Endocrine 2011;4:227.
92. Cabassi A, Rocco R, Berretta R, Regolisti G, Bacchi-Modena A. Utilizarea eplerenonei în aldosteronismul primar în timpul sarcinii. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:e18-e19.
93. Gunganah K, Carpenter R, Drake WM. Utilizarea eplerenonei în aldosteronismul primar în timpul sarcinii. *Clin Case Rep* . 2016;4:81-82.
94. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS și colab. Hiperplazia suprarenală congenitală din cauza deficitului de steroizi 21-hidroxilaze: un ghid de practică clinică a Societății Endocrine. *J Clin Endocrinol Metab* . 2010;95:4133-4160.
95. Krone N, Arlt W. Genetica hiperplaziei suprarenale congenitale. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* . 2009;23:181-192.
96. White PC, Dupont J, New MI, Leiberman E, Hochberg Z, Rosler A. O mutație în CYP11B1 (Arg-448-His) asociată cu deficiența de steroid 11 beta-hidroxilază la evreii de origine marocană. *J Clin Invest* . 1991;87:1664-1667.
97. Merke DP, Bornstein SR. Hiperplazia suprarenală congenitală. *Lancet* . 2005;365:2125-2136.
98. New MI, Geller DS, Fallo F, Wilson RC. Hipertensiune arterială monogenă cu renină scăzută. *Trends Endocrinol Metab* . 2005;16:92-97.
99. Kim YM, Kang M, Choi JH și colab. O revizuire a literaturii despre mutațiile comune ale CYP17A1 la adulții cu deficit de 17-hidroxilază/17,20-lază, o serie de cazuri de astfel de mutații în rândul coreenilor și caracteristicile funcționale ale unei noi mutații. *Metabolism* . 2014;63:42-49.
100. Mussig K, Wehrmann M, Horger M, Maser-Gluth C, Haring HU, Overkamp D. Carcinom suprarenocortical care produce 11-deoxicorticosteron: o cauză rară a hipertensiunii mineralocorticoide. *J Endocrinol Invest* . 2005;28:61-65.
101. Ishikawa SE, Saito T, Kaneko K, Okada K, Fukuda S, Kuzuya T. Hipermineralocorticism fără creșterea aldosteronului plasmatic: ade noma suprarenală producătoare de deoxicorticosteron și hiperplazie. *Clin Endocrinol.* (Oxf) 1988;29:367-375.
102. Nicolaides NC, Roberts ML, Kino T, et al. O nouă mutație punctuală a genei receptorului uman glucocorticoid provoacă rezistență primară generalizată la glucocorticoizi prin interacțiunea afectată cu motivul LXXLL al coactivatorilor p160: disocierea activităților transactivatoare și transrepresive. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:E902-E907.
103. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Rezistența primară generalizată familială și sporadică la glucocorticoizi (sindromul Chrousos) și hipersensibilitate. *Endocr Dev* . 2013;24:67-85.
104. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11beta-hidroxisteroid dehidrogenaze: intracelulare gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol* Rev. 2013;93:1139-1206.
105. Robles BJ, Sandoval AR, Dardon JD, Blas CA. Acadele letale de lemn dulce (abuz de lemn dulce care provoacă pseudohiperaldosteronism). *BMJ Case Rep* . 2013;2013.
106. Stewart PM, Krozowski ZS, Gupta A, et al. Hipertensiune arterială în sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi datorat mutației genei 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 2. *Lancet* . 1996;347:88-91.
107. Nieman LK, Biller BM, Findling JW și colab. Diagnosticul sindromului Cushing: un ghid de practică clinică a Societății Endocrine. *J Clin Endocrinol Metab* . 2008;93:1526-1540.
108. Liddle GW. O afecțiune renală familială care simulează aldosteronismul primar, dar cu secreție neglijabilă de aldosteron. *Trans Asoc Am Medici* . 1963;76:199-213.
109. Rossier BC, Schild L. Canal epitelial de sodiu: hipertensiune mendeliană versus hipertensiune esențială . *Hipertensiune arterială* . 2008;52:595-600.

15 Secondary Hypertension: Pheochromocytoma and Paraganglioma



Debbie L. Cohen and Lauren Fishbein

Tulburările endocrine reprezintă aproximativ 5% până la 10% din hipertensiunea secundară. [1] Feocromocitomul și tumorile paragangliomului sunt o cauză bine stabilită, deși rară, a hipertensiunii arteriale secundare . Feocromocitoamele și paragangliomele sunt tumori ale sistemului nervos autonom care apar din țesutul cromafin din medula suprarenală și, respectiv, ganglionii extrasuprarenali. Feocromocitoamele și cele mai multe paraganglioame sunt derivate din țesutul sistemului nervos simpatic care secretă ecolamine și metanefrine de pisică. Unele paraganglioame, totuși , sunt derivate din ganglionii parasimpatici, în special cei din cap și gât, iar majoritatea sunt nesecretorii.

Feocromocitoamele și paraganglioamele apar la doar 2 până la 8 per milion de oameni și sunt cauze rare de hipertensiune arterială (0,2% până la 0,6% din toți pacienții cu hipertensiune arterială) [2] ; cu toate acestea, feocromocitoamele reprezintă 4% până la 7% din incidentaloamele suprarenale. [3] Atunci când sunt lăsate nediagnosticate, aceste tumori sunt asociate cu morbiditate și mortalitate ridicată, secundare nivelurilor necontrolate de catecolamine care duc la hipertensiune arterială, boli de inimă, accident vascular cerebral și chiar deces. Interesant este că feocromocitoamele și paraganglioamele sunt tumorile cel mai frecvent asociate cu mutații genetice moștenite. [4] Deși majoritatea tumorilor sunt benigne, până la 25% pot fi maligne și sunt asociate cu un prognostic prost. [5] Punerea diagnosticului în această boală este cheia; iar odata diagnosticat, este necesar un management medical adecvat pentru scaderea morbiditatii tumorii si a riscurilor chirurgicale asociate. Feocromocitoamele erau considerate „tumora a zecilor", cu 10% dintre tumori fiind bilaterale, 10% fiind extrasuprarenale , 10% fiind maligne și 10% fiind asimptomatice. Acest lucru nu mai este adevărat. În acest capitol, vom discuta caracteristicile unice ale feocromocitoamelor și paraganglioamelor, diagnosticul și managementul acestor tumori și tulburările genetice asociate.

SCREENING ȘI DIAGNOSTIC

Cauzele secundare ale hipertensiunii arteriale, inclusiv feocromocitomul și paragangliomul, trebuie căutate la adulții tineri cu hipertensiune arterială și la pacienții de orice vârstă cu hipertensiune cu debut dificil de controlat. [1] Screening-ul pentru feocromocitoame este, de asemenea, parte a evaluării incidentelor suprarenale atât pentru pacienții hipertensivi, cât și pentru cei normotensivi . [6] În plus, screening-ul trebuie făcut atunci când pacienții prezintă simptome care sugerează feocromocitom și paragangliom, inclusiv triada clasică de dureri de cap, palpitații și diaforeza, precum și anxietate , tremor, nou debut sau agravare a diabetului zaharat, sincopă sau presincopă stabilit anterior. Pacienții pot fi, de asemenea, asimptomatici la o rată mai mare decât era apreciată anterior. [7] De multe ori, pacienții, în special cei cu evenimente episodice, sunt concediați pentru că au atacuri de anxietate sau de panică. Diagnosticul diferențial este lung (Tabelul 15.1), iar clinicienii trebuie să suspecteze feocromocitomul și gliom paragan pentru a pune diagnosticul.

Teste de laborator

Odată suspectat, screening-ul poate fi făcut în două moduri, testarea metanefrinelor fără plasmă sau metanefrinelor fracţionate cu urină de 24 de ore. Atât testele cu plasmă, cât și cele de urină au o sensibilitate de peste 90% pentru feocromocitom și paragangliom. Metanefrinele plasmatice sunt favorizate deoarece acest test este mai ușor de colectat și are o specificitate mai mare în comparație cu testele de urină de 24 de ore (variind de la 79% la 98% față de 69% la 95%, respectiv). [8] Măsurătorile catecolaminei și metanefrinei sunt susceptibile la creșteri fals pozitive din mai multe motive. O poziție verticală sau un exercițiu recent poate crește nivelul. Prin urmare, ghidurile recomandă ca testele cu plasmă să fie efectuate cu pacientul odihnit timp de 20 de minute în decubit dorsal [8] deși acest lucru nu este de obicei practic în cadrul clinic. Ecolaminele plasmatice ale pisicilor sunt deosebit de sensibile la acest lucru și, prin urmare, nu sunt recomandate ca test de screening de primă linie din cauza probabilității crescute de rezultate fals pozitive. Majoritatea laboratoarelor au intervale de referință diferite pentru testele cu plasmă realizate în decubit dorsal și în poziție verticală, care trebuie utilizate la interpretarea rezultatelor. Nivelurile de catecolamină și metanefrină atât pentru testele cu plasmă, cât și pentru urina pot fi, de asemenea, ridicate în mod fals din cauza medicamentelor interferente [9] (Tabelul 15.2) .

Imagistica

Odată ce nivelurile crescute de catecolamine și/sau metanefrine sunt confirmate, trebuie efectuate studii imagistice pentru a localiza tumora. Imagistica în secțiune transversală cu tomografie computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a abdomenului/pelvisului este primul test imagistic recomandat deoarece marea majoritate a tumorilor se vor afla în glandele suprarenale sau în abdomen sau pelvis. Pentru pacienții cu mutații cunoscute ale genei de susceptibilitate, poate fi necesară imagistica altor locații pe baza fenotipului asociat (vezi secțiunea Sindroame genetice). Paraganglioamele derivate din lanțul parasimpatic, cum ar fi cele de la cap și gât, de exemplu, sunt adesea nesecretorii. Prin urmare, dacă se suspectează un gliom parasimpatic paragan , imagistica ar trebui efectuată indiferent de rezultatele testelor biochimice. În plus, deoarece paraganglioamele parasimpatice sunt de obicei nesecretorii, dacă pacienții cu o tumoare parasimpatică cunoscută au metanefrine crescute, trebuie efectuate studii imagistice abdominale/pelvine pentru a evalua un feocromocitom sau paragangliom primar derivat din simpatic.

Imagistica cu ^{123}I-metaiodobenzilguanidină (MIBG) nu este utilă ca studiu de primă linie, deoarece glandele suprarenale normale pot avea o absorbție fiziologică simetrică sau asimetrică crescută, ceea ce duce la rezultate fals pozitive. [10] În schimb, imagistica ^{123}I-MIBG este de obicei rezervată pacientului la care imagistica în secțiune transversală nu a evidențiat o tumoare în ciuda testelor biochimice foarte ridicate sau pentru pacientul cu boală metastatică pentru a evalua dacă leziunile sunt avide de MIBG în pregătirea pentru un posibil tratament cu ^{131}I-MIBG. [8] Ghidurile recomandă tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză

TABELUL 15.1 Diagnostice diferențiale pentru feocromocitom/paragangliom în funcție de sistem

SISTEM	DIFERENȚIAL
Diferențial cardiovascular	angina pectorală Decondiționare Hipertensiune arterială esențială labilă Hipotensiune arterială ortostatică Aritmie cardiacă paroxistică și torsada vârfurilor Boala renovasculară Sincopă sau presincopă
Endocrin Diferențial	Intoleranță la carbohidrați Sindromul carcinoid Hipertiroidismul Hipoglicemie Insulinomul Carcinom medular tiroidian Menopauza sau insuficienta ovariana/testiculara primara Feocromocitom/paragangliom
Neurologic Diferențial	Neuropatie autonomă Insuficiență vasculară cerebrală Epilepsie diencefalică (crize autonome) Vrăji hiperadrenergice Migrenă Sindromul tahicardiei ortostatice posturale Accident vascular cerebral
Psihologic Diferențial	Nefiresc Tulburare de anxietate generalizată Hiperventilația Atacurile de panică Tulburare de somatizare
Diferențial farmacologic	Ingestia ilegală de droguri Ingestia simpatomimetică Vancomicina (sindromul „omului roșu") Retragerea inhibitorului adrenergic Retragerea medicamentelor psihotrope
Alte	Mastocitoza Anafilaxia idiopatică recurentă

TABELUL 15.2 Medicamente care interferează cu testele de screening pentru feocromocitoame și paraganglioame

Acetaminofen

Levodopa

Inhibitori de monoaminoxidază

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Simpatomimetice

Antidepresive triciclice

Unele beta-blocante (în special neselective)

Unii alfa-blocante (de exemplu, fenoxibenzamină)

(^{18}F-FDG PET)/CT scanare peste ^{123}I-MIBG imagistică pentru a diagnostica boala metastatică, în special la pacienții cu mutații ale genei *Succinat Dehidrogenază Subunitatea B (SDHB) din linia germinativă* pentru care sensibilitatea imagistică a tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) este de 74% până la 100%. [8]

TRATAMENT

Chirurgie

Rezecția chirurgicală este tratamentul de elecție pentru feocromocitomul și paragangliomul. Rezecția chirurgicală a fost anterior asociată cu o morbiditate și mortalitate perioperatorie ridicată din cauza hipersecreției de catecolamine, dar odată cu introducerea blocajului perioperator, intervenția chirurgicală este acum relativ sigură, cu rate de morbiditate și mortalitate la fel de scăzute ca

0% până la 2%. [11] Rezultatele îmbunătățite au fost, de asemenea, asociate cu chirurgia laparoscopică pentru feocromocitom și paragangliom, spre deosebire de procedurile de suprarenectomie deschisă. [12] De fapt, adrenalectomia laparoscopică este tratamentul de elecție pentru feocromocitomul suprarenal și este adesea curativ pentru feocromocitoamele suprarenale mici. Adrenalectomia deschisă este de obicei rezervată tumorilor foarte mari, mai mari de 8 cm, și paraganglioamelor extrasuprarenale. De obicei, întreaga glanda suprarenală este îndepărtată; totuși, intervenția chirurgicală de economisire a corticalei trebuie încercată la pacienții cu feocromocitoma suprarenal bilateral și la pacienții cu predispoziție genetică la feocromocitoame bilaterale (cum ar fi neoplazia endocrină multiplă de tip 2 [MEN2] și von Hippel Lindau [vHL]). Dacă o parte suficientă a cortexului poate fi cruțată, acești pacienți pot evita înlocuirea cu glucocorticoizi și mineralocorticoizi pe viață. Există un risc mai mare de recidivă în cazul intervențiilor chirurgicale de economisire a corticalei . În timpul adrenalectomiei, este important să nu se violeze capsula tumorală și să nu rupă un feocromocitom chistic, deoarece celulele care sunt vărsate în timpul intervenției chirurgicale pot însămânța cavitatea abdominală, ducând la creșterea recurentă în patul suprarenal sau peritoneul . Este esențial să existe o echipă chirurgicală cu experiență, cu un anestezist cu experiență.

În pregătirea pentru intervenție chirurgicală, pacienții trebuie să primească alfa-blocare preoperatorie cu 10 până la 14 zile înainte de operație și trebuie instruiți să ia aceste medicamente în dimineața - intervenției chirurgicale. Anumiți agenți de inducție și narcotice ar trebui evitate în timpul intervenției chirurgicale (cum ar fi fentanilul, ketamina și morfina), deoarece pot stimula eliberarea de catecolamine. Atropina, un agent de blocare a sistemului nervos parasimpatic, ar trebui, de asemenea, evitată, deoarece aceasta provoacă tahie cardiacă. Agenții de inducție preferați includ propofol, curmale etomi, barbiturice și opioide sintetice. Majoritatea gazelor anestezice pot fi folosite, dar halotanul și desfluranul trebuie evitate. Este esențial să se asigure o monitorizare continuă atentă hemodinamică și cardiovasculară în timpul intervenției chirurgicale și în perioada perioperatorie.

În timpul intervenției chirurgicale, pacienții vor necesita fie fentolamină intravenoasă intraoperatorie, fie nicardipină. În timpul intubării, exciziei chirurgicale și manipulării tumorii, este obișnuit să observați o creștere a tensiunii arteriale; iar odată ce tumora este îndepărtată, tensiunea arterială poate scădea brusc ca urmare a scăderii mari a nivelului de catecolamine. Factorii de risc pentru instabilitatea hemodinamică includ tumori mai mari de 3 până la 4 cm, niveluri mai mari de catecolamine, tensiune arterială necontrolată sau hipotensiune ortostatică preoperator. [11] După operație, pacienții pot avea nevoie de susținere a tensiunii arteriale cu lichide, coloizi și uneori cu agoniști alfa-adrenergici timp de 24 până la 48 de ore și pot avea nevoie de monitorizare într-o unitate de terapie intensivă. Hipotensiunea arterială postoperatorie este mai puțin frecventă la pacienții care au primit alfa-blocare preoperatorie adecvată. Tensiunea arterială revine de obicei la normal în câteva zile de la operație, dar pacienții pot rămâne hipertensivi mai ales dacă au hipertensiune arterială cronică subiacentă sau boală metastatică răspândită.

Blocaj perioperator

Blocajul perioperator este important pentru reducerea morbidității și mortalității asociate cu rezecția tumorii. Blocarea este, de asemenea, necesară înainte de alte proceduri chirurgicale și biopsii și ar trebui, de asemenea, luată în considerare atunci când se efectuează un tratament pentru boli metastatice, cum ar fi chimioterapia, radiațiile și terapia cu doze mari de ^{131}I-MIBG, în special atunci când nivelurile de catecolamine sunt foarte ridicate. Nu există linii directoare standardizate pentru regimul de blocaj perioperator, iar datele care există sunt rare, fără studii randomizate controlate. Alfa-blocarea preoperatorie este de obicei începută de îndată ce se pune diagnosticul, iar intervenția chirurgicală este de obicei programată în 2 până la 3 săptămâni de la diagnostic. Există multe regimuri medicale diferite utilizate pentru a controla efectele hipersecreției de catecolamine,

TABLE 15.3 Common Medications for Perioperative Blockade of Patients With Pheochromocytoma and Paraganglioma

DRUG	ACTION	CHARACTERISTICS	COMMON DOSING	COMMON SIDE EFFECTS[a]
Phenoxybenzamine	Nonselective alpha-1 and alpha-2 blocker	Noncompetitive antagonist	10 mg 2-3 daily (maximum 60 mg per day)	Orthostasis, nasal congestion
Doxazosin	Selective alpha-1 blocker	Competitive antagonist	2-4 mg 2-3 × daily	Orthostasis, dizziness
Prazosin	Selective alpha-1 blocker	Competitive antagonist	1-2 mg twice daily	Orthostasis, dizziness
Terazosin	Selective alpha-1 blocker	Competitive antagonist	1-4 mg once daily	Orthostasis, dizziness
Nicardipine	Calcium channel blocker	Dihydropyridine long acting	30 mg twice daily	Headache, edema, vasodilatation
Amlodipine	Calcium channel blocker	Dihydropyridine long acting	5-10 mg daily	Headache, edema, palpitations
Metyrosine	Tyrosine hydroxylase inhibitor	Decreases catecholamine production	250-500 mg 4 × daily (dose escalated every 2 days)	Severe lethargy, extrapyramidal neurologic side effects and gastrointestinal upset
Metoprolol	Selective beta-1 blocker	Used to treat reflex tachycardia only after full alpha blockade achieved	25-50 mg 1-2 × daily	Fatigue, dizziness

[a]Many common side effects are expected and are suggestive of complete perioperative blockade. If possible and when appropriate, these side effects should be managed without dose reduction.

(From Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:428-434.)*

și acestea includ utilizarea de alfa-blocante, blocante ale canalelor de calciu și inhibarea tirozin-hidroxilazei. Medicamentele tipice și regimurile de dozare sunt prezentate în Tabelul 15.3 .

Medicamente

Alfa-blocante

Alfa-blocantele sunt utilizate cel mai frecvent în managementul perioperator la pacienții cu feocromocitom și paragangliom . Aceste tumori provoacă activarea receptorilor alfa ca răspuns la excesul de secreție de catecolamine, ceea ce duce la vasoconstricție severă care poate provoca hipertensiune arterială, aritmii și ischemie miocardică. Atât alfa-blocantele competitive, cât și cele necompetitive pot fi utilizate în managementul perioperator. Cel mai frecvent utilizat alfa-blocant pentru managementul perioperator este fenoxibenzamina, care este un inhibitor necompetitiv care se leagă covalent de receptorii alfa-1 și alfa-2. Această inhibare necompetitivă a ambilor receptori alfa de către fenoxibenzamină este dificil de înlocuit în timpul eliberării în exces de catecolamine în timpul intervenției chirurgicale și manipulării tumorii și, prin urmare, asigură o blocare mai completă a receptorilor alfa. Legarea ireversibilă scade semnificativ riscul unei crize hipertensive intraoperatorii; cu toate acestea, acest lucru poate duce și la hipotensiune arterială după rezecția tumorii. Sprijinul vasopresorului și fluidele intravenoase pot fi necesare timp de 24 până la 48 de ore postoperator pentru a menține tensiunea arterială.

Blocanții selectivi ai receptorilor alfa-1 includ doxazosin, terazosin și prazosin. Acești inhibitori competitivi au o durată de acțiune relativ scurtă; și prin urmare, inhibarea receptorului poate fi depășită prin eliberarea în exces de catecolamine intraoperator și poate duce potențial la o criză hipertensivă intraoperator. Timpul de înjumătățire mai scurt, totuși, duce la mai puțină hipotensiune arterială după îndepărtarea tumorii. De obicei, rezervăm utilizarea alfa-blocantelor selective pentru utilizarea cronică a alfa-blocantei la pacienții cu boală metastatică simptomatică sau pentru utilizarea atunci când este necesară o doză mai mică de alfa-blocante, de exemplu în pregătirea pentru o extracție dentară la pacienții cu niveluri crescute de catecolamine din cauza bolii metastatice. Acești agenți oferă o blocare alfa incompletă, dar costă semnificativ mai puțin și sunt mai bine tolerați decât fenoxibenzamina.

Blocante ale canalelor de calciu

Blocanții canalelor de calciu inhibă influxul de calciu transmembranar mediat de norepinefrină în mușchii netezi. Nicardipina este cel mai frecvent utilizat canal de calciu

blocant și poate fi administrat oral preoperator și intravenos -intraoperator. Nu există studii prospective care să compare direct blocarea alfa și blocantele canalelor de calciu pentru blocarea preoperatorie, dar unii medici preferă utilizarea blocantelor canalelor de calciu având în vedere efectele protectoare cardiace și renale.

Beta-blocante

Beta-blocantele nu trebuie niciodată utilizate înainte de alfa-blocarea la pacienții cu feocromocitom sau paragangliom, deoarece acest lucru poate duce la stimularea alfa-adrenergică fără opoziție, care poate provoca vasoconstricție severă și o criză hipertensivă. Beta-blocante selective, cum ar fi metoprololul, sunt adăugate de obicei după ce pacientul a obținut alfa-blocare completă și dezvoltă tahicardie reflexă. Această tahiaritmie este un efect secundar dorit care indică faptul că a fost obținută alfa-blocarea completă. Tartratul de metoprolol se adaugă de obicei la o doză de 25 mg de două ori pe zi și poate fi titrat până la atingerea unui ritm cardiac de 60 până la 80 de bătăi pe minut. Labetalolul, care are atât proprietăți alfa-blocante, cât și beta-blocante, nu este recomandat deoarece s-a raportat că provoacă un răspuns hipertensiv paradoxal, probabil ca urmare a blocării alfa-adrenergice incomplete. Labetalolul poate fi totuși eficient pentru gestionarea tensiunii arteriale la pacienții cu boală metastatică și creșterea cronică a catecolaminelor.

Metirozina

Alfa-metil-tirozina sau metirozina este un inhibitor al tirozin-hidroxilazei care blochează conversia tirozinei în dopamină și, prin urmare, inhibă biosinteza catecolaminei. Acest medicament poate oferi pacienților o stabilitate hemodinamică semnificativă deoarece lipsa producției excesive de catecolamine va ajuta la prevenirea potențialei hipertensiune și hipotensiune intraoperatorie experimentate înainte și după rezecția tumorii. [13,14] Metirozina poate provoca unele efecte secundare semnificative , inclusiv letargie severă, tulburări gastro-intestinale și simptome neurologice extrapiramidale . Cu toate acestea, metirozina este utilizată în unele centre în combinație cu mina de fenoxibenza și este de obicei începută cu 8 până la 10 zile înainte de operație în doze de titrare de la 250 mg o dată pe zi, crescând cu 250 mg la fiecare 1 până la 2 zile pentru a rezulta o doză de 250 mg sau 500 mg de patru ori pe zi în ziua intervenției chirurgicale. Metirozina în combinație cu fenoxibenzamină poate oferi un avantaj cardiovascular și s-a demonstrat într-un studiu retrospectiv că scade morbiditatea cardiovasculară perioperator. [15] Acest agent ar putea fi luat în considerare pentru utilizare la pacienții cu risc cardiovascular ridicat sau care au niveluri foarte ridicate de catecolamine preoperatorii. Ea

are de asemenea un rol în boala metastatică la pacienții cu o sarcină foarte mare de catecolamine care sunt simptomatici.

Există mai multe studii retrospective care evaluează efectele diferitelor protocoale de blocare perioperatorie în feocromocitomul și paragangliomul. Cea mai mare serie retrospectivă a comparat protocolul de management perioperator utilizat la Clinica Mayo față de cel utilizat la Clinica Cleveland. [16] Protocolul Clinicii Mayo a folosit fenoxibenzamină timp de 1 până la 4 săptămâni înainte de operație, iar pacienților li s-a administrat doze până când au avut hipotensiune ortostatică pentru a asigura alfa-blocarea completă. S-au adăugat beta - blocante dacă ritmul cardiac al pacientului era peste 80 de bătăi pe minut și s-a adăugat un blocant al canalelor de calciu dacă pacientul era încă hipertensiv. În plus, s-a adăugat metirozină dacă tumora era foarte mare. Protocolul Cleveland Clinic a implicat tratarea cu doxazosin ca terapie de primă linie, adăugând adesea un blocant al canalelor de calciu la regim. A fost adăugată beta -blocadă dacă era necesar pentru a trata tahicardia. Analiza retrospectivă a arătat că a existat o tendință către o durată mai scurtă a hipertensiunii arteriale intraoperatorii severe cu fenoxibenzamină, dar mai multă hipotensiune postoperatorie, 56% dintre pacienții tratați cu fenoxibenzamină care necesită suport presor cu fenilefrină față de 27% dintre pacienții tratați cu doxazosin. [16] Cu toate acestea, nu au existat diferențe între regimurile de tratament în ceea ce privește rezultatele chirurgicale postoperatorii sau durata spitalizării. Acest studiu are limitări semnificative, inclusiv faptul că a fost retrospectiv și a comparat protocoale nestandardizate de la două instituții cu populații diferite de pacienți, chirurgi și îngrijire intraoperatorie. Alte mici studii retrospective cu un singur centru, fiecare cu 39 de pacienți sau mai puțin, nu au găsit nicio diferență în rezultate atunci când au comparat fenoxibenzamina cu regimurile de blocare perioperatorii cu blocante selective alfa-blocante. [17,18]

Din experiența noastră, recomandăm utilizarea alfa-blocantei necompetitive cu fenoxibenzamină pentru procedurile chirurgicale . Fenoxibenzamina este de obicei dozată la 10 mg de două ori pe zi și aceasta este titrată de obicei până la doza maximă de 20 mg de trei ori pe zi. Reacțiile adverse frecvente includ hipotensiune arterială ortostatică și congestia nazală. Scopul este de a menține tensiunea arterială în intervalul normal ridicat, cu tensiunea arterială sistolică între 120 și 140 mm Hg și tensiune arterială diastolică între 70 și 90 mm Hg. Ne așteptăm să vedem o tahicardie reflexă atunci când se obține alfa-blocarea completă. Adăugăm un beta-blocant dacă ritmul cardiac este constant peste 100 de bătăi pe minut. Dacă pacienții au tumori foarte mari sau niveluri foarte mari de catecolamine, vom adăuga metirozină cu 8 până la 14 zile înainte de operație pentru a scădea producția de catecolamine. Adesea vedem o hipotensiune postoperatorie care rareori durează mai mult de 24 de ore și poate fi un indiciu al blocajului preoperator complet și adecvat. Pentru tratarea hipotensiunii postoperatorii , recomandăm administrarea de lichide intravenoase și, dacă este necesar, suport vasopresor cu alfa-agoniști precum levophed.

Din punct de vedere istoric, regimul nostru de tratament a constat în metirozină și fenoxibenzamină pentru toți pacienții cu feo cromocitom și paragangliom; cu toate acestea, a existat un deficit de metirozină care a impus ca fenoxibenzamina să fie utilizată singură. Prin urmare, am efectuat un studiu de cohortă retrospectiv pentru a determina impactul fenoxiben zaminei și metirozinei preoperatorii comparativ cu fenoxibenzaminei în monoterapie. [15] Din 174 de pacienți, 142 (81,6%) au fost în grupul cu terapie combinată față de 32 în grupul cu numai fenoxibenzamină. Ambele grupuri de pacienți au avut utilizarea intraoperatorie comparabilă de antihipertensive (83,9 față de 78,1%; p = 0,443), vasopresoare (74,6 față de 87,5%; p = 0,120) și resuscitare cu lichide (medie, 24,4 față de 24,8 mL pe min; *6* p = 0,71). Deși rata complicațiilor perioperatorii nu a diferit semnificativ între cele două grupuri, numai pacienții cu fenoxibenzamină au avut o rată de complicații cardiovasculare cu 15,8% mai mare după controlul factorilor de confuzie (p = 0,034). Comparativ cu grupul de terapie combinată, doar pacienții au avut fenoxibenzamină
instabilitate hemodinamică semnificativ mai mare intraoperator, cu o gamă mai mare a frecvenței cardiace (7,4 bătăi pe minut; p = 0,034) și a tensiunii arteriale sistolice (14,8 mm Hg; p = 0,020). Acest studiu a demonstrat că metirozina preoperatorie a îmbunătățit stabilitatea hemodinamică intraoperatorie și a scăzut ratele de complicații cardio-vasculare la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru rezecția feocromocitomului/paragangliomului.

Criza hipertensivă acută

Criza hipertensivă acută poate fi simptomul de prezentare la pacienții cu un feocromocitom sau paragangliom nediagnosticat și poate apărea la pacienții cu o tumoră cunoscută. În situația unei urgențe hipertensive, recomandăm controlul tensiunii arteriale cu o alfa-blocare intravenoasă cu fentolamină. Dacă este necesar, pot fi utilizate și alte vasodilatatoare intravenoase, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu sau nicardipina.

FEOCHROMOCITOM ȘI PARAGANGLIOM ÎN SARCINĂ

Feocromocitomul și paragangliomul în sarcină pot fi periculoase și chiar fatale atât pentru mamă, cât și pentru făt. Blocarea perioperatorie este aceeași ca și la pacientele care nu sunt gravide; cu toate acestea, momentul intervenției chirurgicale este adesea dificil. De obicei, se recomandă să se procedeze cu rezecția chirurgicală în jurul săptămânii 18 până la 22 de sarcină. Dacă diagnosticul este pus abia în al treilea trimestru, se recomandă efectuarea unei operații cezariane și rezecție chirurgicală a feocromocitomului/paragangliomului la aceeași intervenție chirurgicală. Travaliul spontan și nașterea trebuie evitate. La pacienții cu predispoziție genetică la feocromocitom, cum ar fi pacienții cu vHL și MEN2, se recomandă screening-ul pacientului cu niveluri plasmatice de metanefrină pentru detectarea precoce a feocromocitomului atunci când se gândește la concepție și/sau când sarcina este confirmată pentru a evita depistarea tardivă și morbiditatea asociată sarcinii din cauza unui feocromocrom nedetectat. Dacă pacienții dezvoltă o criză de hipertensiune în timpul sarcinii, tratamentul este același ca și pentru pacientele care nu sunt gravide, cu excepția faptului că nitroprusiatul nu trebuie utilizat din cauza riscului de toxicitate cu cianuri la făt.

URMARE

Tuturor pacienților ar trebui să li se verifice biochimia catecolaminelor (de preferință metanefrinele plasmatice) la aproximativ 4 până la 6 săptămâni după operație pentru a se asigura că nivelurile au revenit la normal. Dacă nivelurile rămân ridicate, aceasta poate indica boală reziduală sau metastatică. Dacă pacientul a avut adrenalectomii bilaterale, va avea nevoie de terapie de substituție cu mineralocorticoizi și glucocorticoizi pe tot parcursul vieții. Feocromocitoamele și masurile paraganglionare au tendința de a recidiva și am observat recidive până la 25 de ani mai târziu. De asemenea, pacienții pot dezvolta tumori primare suplimentare. Prin urmare, toți pacienții ar trebui să li se verifice nivelurile anuale de metanefrine plasmatice pe viață. În plus, toți pacienții ar trebui îndrumați pentru testare genetică din cauza ratei ridicate de detecție a mutațiilor germinale în acest tip de tumoră. [8] Nu este nevoie de imagistica transversală de urmărire la majoritatea pacienților cu rezecție completă a feocromocitomului suprarenal. Există totuși o nevoie de imagistică de urmărire la pacienții cu mutații cunoscute ale genei de susceptibilitate a liniei germinale care, în funcție de genă, sunt asociate cu un risc crescut de recidivă sau tumori primare suplimentare și, în cazul mutațiilor *SDHB* , rate mari de boli maligne sau metastatice (vezi secțiunea Sindroame genetice pentru recomandări). Scanarea ^{123}I-MIBG trebuie de asemenea luată în considerare dacă catecolaminele rămân crescute sau dacă se suspectează boala metastatică. Ghidurile sugerează scanarea ^{18}F-FDG PET/CT peste imagistica ^{123}I-MIBG pentru a diagnostica boala metastatică, în special la pacienții cu mutații *SDHB ale liniei germinale* pentru care sensibilitatea imagistică PET este semnificativ mai mare. [8]

MALIGNE

Nu este posibil să se diagnosticheze malignitatea pe baza constatărilor sale tologice ale unui feocromocitom sau paragangliom. Malignitatea este definită de Organizația Mondială a Sănătății ca implicarea bolii metastatice în țesutul necromafin aflat la distanță de locul tumorii primare. [2] Locurile metastatice comune pentru feocromocitom și paragangliom includ ganglionii limfatici, ficatul, oasele, inclusiv metastazele craniului, plămânilor și peritoneale . Invazia vasculară locală este frecventă în feocromocitom și nu este considerată malignitate fără boală metastatică la distanță. Din păcate, nu există markeri de încredere care să prezică feocromocitomul malign. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) este un sistem de scor histologic dezvoltat în 2002 pentru a prezice potențialul malign. [19] Caracteristicile histologice sunt punctate de la 0 la 20, iar în studiul inițial, un scor mai mic de 4 a fost asociat cu tumori benigne, în timp ce scorurile de 4 sau mai mari au prezentat un risc crescut de potențial malign. Scorul PASS este predispus la o mare variabilitate interobservator și intrao bserver [20] și trebuie utilizat cu prudență; cu - toate acestea, poate fi deosebit de util să se prezică boala benignă și să se determine care pacienți nu au nevoie de o urmărire atentă. A fost dezvoltat un alt scor patologic numit Sistemul de clasificare pentru feocromocitom și paragangliom suprarenal (GAPP) și include caracteristici histopatologice, secreție biochimică și indicele de proliferare Ki67. [21] Acest sistem de scor clasifică tumorile ca fiind bine diferențiate, moderat diferențiate și slab diferențiate. GAPP nu a fost încă utilizat clinic, dar poate fi mai util decât PASS pentru a prezice malignitatea dacă studiile viitoare de validare pot susține constatările inițiale. Tumorile suprarenale sunt mai puțin probabil să fie maligne decât tumorile extrasuprarenale cu boală metastatică care decurge din aproximativ 10% din tumorile primare suprarenale și aproximativ 20% din tumorile extrasuprarenale. [5] Boala metastatică este mai probabil să apară în tumorile mari, paraganglioamele extraadrenale și la pacienții cu mutații *SDHB* . [5] Metastazele pot fi prezente la diagnosticul tumorii primare sau pot apărea chiar și la 20 până la 25 de ani mai târziu. Pacienții cu feocromocitoame metastatice au o rată globală de supraviețuire la cinci ani de 50%. [5]

Opțiuni de tratament

Toate tratamentele pentru boala metastatică pot încetini progresia bolii, dar niciunul nu este curativ. Debulkingul chirurgical este încă cea mai bună opțiune ca tratament inițial pentru boala malignă. Dacă tumora este avidă de MIBG, aceasta prezintă o opțiune bună de tratament pentru pacienții cu boală metastatică. Există protocoale pentru utilizarea atât a terapiei cu doze mici, cât și în doze mari de ^{131}I-MIBG, dozele mai mari fiind asociate cu o toxicitate mai mare a măduvei osoase. A fost efectuată o revizuire a sistemului și o meta-analiză pentru a examina efectul tratamentului cu ^{131} I-MIBG asupra volumului tumorii la pacienții cu boală metastatică. [22] Au fost analizați un total de 243 de pacienți din șapte studii. Pacienții pot fi avut sau nu tratamente anterioare și au primit diferite doze și regimuri de ^{131} I-MIBG. Rezultatele au arătat un răspuns tumoral complet sau parțial la 3% și, respectiv, 27% dintre pacienți și un răspuns hormonal complet sau parțial la 11% și, respectiv, 40% dintre pacienți. [22] Există, de asemenea, o nouă formulare de MIBG (Azedra [Ultratrace iobenguane I-131]), care este în prezent evaluată în studii . Acest compus are mai multă specificitate pentru celulele tumorale care secretă catecolamine.

Radioterapia cu fascicul extern și terapia cu protoni sunt adesea utilizate pentru metastazele osoase și controlul paraganglioamelor nerezecabile ale capului și gâtului. Radioterapia s-a dovedit, de asemenea, eficientă pentru boala metastatică, care este limitată la câteva leziuni indice voluminoase sau simptomatice atunci când este utilizată singură [23,24] sau în combinație cu terapia ^{131} I-MIBG [23] deoarece aceste terapii au toxicități care nu se suprapun.

Regimurile chimioterapeutice nu au avut prea mult succes în tratamentul bolii metastatice. Regimul cel mai frecvent utilizat constă din ciclofosfamidă, vincristină și dacarbazină (CVD). Nu există studii clinice prospective ; dar a fost făcută o revizuire sistematică și o meta-analiză pentru a evalua efectele chimioterapiei BCV la pacienții cu feocromocitom și paragangliom metastatic. [25] Această analiză a inclus un total de 50 de pacienți din patru studii. Rezultatele au arătat o rată de răspuns complet sau parțial al tumorii la 4% și, respectiv, 37% dintre pacienți și o rată de răspuns biochimic complet sau parțial de 14% și, respectiv, 40% dintre pacienți. [25] Răspunsurile au apărut după 2 până la 4 cicluri de terapie pentru BCV, iar durata mediană a răspunsului a fost de 20 și 40 de luni în cele două studii care au inclus aceste date.

Temozolomida, un agent de alchilare a ADN-ului, a fost utilizat într-un studiu foarte mic pe 15 pacienți cu feocromocitom și paragangliom metastatic (10 pacienți aveau mutații *SDHB*). [26] Anchetatorii au emis ipoteza că, deoarece feocromocitomul și paragangliomul asociat *cu SDHB au hipermetilare globală* , aceste tumori pot răspunde mai bine la tratamentul cu temozolomidă, deoarece pot fi redus la tăcere epigenetic enzima necesară pentru răspunsul de reparare a ADN-ului la temozolomidă . Acest studiu a constatat că supraviețuirea mediană fără progresie a fost mai lungă la purtătorii mutației *SDHB* (19,7 luni) în comparație cu purtătorii fără mutație (2,9 luni) (p = 0,007). [26]

Unii agenți mai noi sunt utilizați pentru a trata feocromocitomul metastatic, inclusiv terapii țintite cu inhibitori de tirosin kinaza, cum ar fi sunitinib și pazopanib, care sunt agenți multi-țintiți cu activitate antiangiogenă și antitumorală. Studiile clinice sunt în desfășurare, dar unele rezultate inițiale cu sunitinib au fost dezamăgitoare, cu o - supraviețuire mediană fără progresie de 4,1 luni, hipertensiunea de grad 4 fiind frecventă și un factor limitativ. [27] Unii pacienți cu boală metastatică pot avea o captare pozitivă la o scanare cu octreotidă, indicând o reglare în sus a receptorilor de somatostatina și, dacă sunt prezente, octreotida sau lanreotida cu acțiune mai lungă pot fi, de asemenea, considerate ca o altă opțiune terapeutică. [28,29] Metastazele hepatice solitare pot fi tratate prin rezecție, iar dacă sunt prezente mai multe metastaze hepatice, chemoembolizarea ficatului este, de asemenea, o opțiune de tratament.

Efectele hipertensive ale tratamentului medical pentru feocromocitomul malign

Tratamentul feocromocitomului malign poate crește secreția de catecolamine și poate induce o criză hipertensivă. În plus, unele dintre terapii în sine pot induce o criză hipertensivă. Tratamentul BCV necesită o monitorizare atentă după terapie, deoarece pot exista eliberări mari de catecolamine din liza celulelor tumorale care cauzează instabilitate hemodinamică. În studii, s-a demonstrat că terapia cu doze mari de ^{131} I-MIBG este asociată cu hipertensiune arterială semnificativă de gradul 3 la aproximativ 15% dintre pacienți, de obicei în decurs de 30 de minute după injectare. [30] Mecanismul de acțiune al agravării hipertensiunii arteriale nu este clar. Hipertensiunea arterială este un efect secundar frecvent al utilizării inhibitorilor de tirozin kinază (TKI) în alte tipuri de cancer și este o problemă în special la pacienții cu - feocromocitom metastatic și paragangliom, deoarece aceștia au deja hipertensiune arterială severă. Mecanismul de acțiune al TKI de a induce sau agrava hipertensiunea arterială nu este cunoscut, dar se postulează că prin blocarea acțiunii factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), producția de oxid nitric sintetazei este scăzută, prevenind generarea de oxid nitric cu acțiunea neopusă a endotelinei care duce la hipertensiune arterială. [31] O altă ipoteză este că scăderea funcției VEGF duce la remodelarea patului capilar și la disfuncția endotelială. [31] Alternativ, TKI-urile pot provoca apoptoza celulelor tumorale, ducând la eliberarea de ecolamine și metanefrine de pisică stocate. [27] Le sugerăm pacienților

cu feocromocitom malign și paragangliom care primesc orice terapie sistemică trebuie evaluat pentru pretratament cu alfa-blocante sau blocante ale canalelor de calciu, similare blocării perioperatorii, pentru a preveni exacerbarea hipertensiunii. În plus, pe măsură ce tumorile răspund la terapia sistemică și secreția de catecolamine scade, acești pacienți necesită o monitorizare atentă pentru hipotensiune arterială în timpul tratamentului cu medicamente antihipertensive.

SINDROME GENETICE

Până la 40% dintre pacienții cu feocromocitoame și paraganglioame vor avea o mutație germinală într-una dintre cele peste 14 gene cunoscute că cresc riscul acestei tumori de tip [4] (Tabelul 15.4). Deoarece feocromocitoamele și paraganglioamele sunt tumorile cu cea mai mare rată de mutații ereditare , ghidurile recomandă ca toți pacienții cu aceste tumori să fie îndrumați pentru teste genetice clinice. [8] Cunoașterea prezenței unei mutații germinale are implicații de screening și supraveghere pentru pacient și membrii familiei. Primele sindroame observate pentru a crește riscul de feocromocitoame au fost sindroamele clasice supresoare de tumori ale Neurofibromatozei de tip 1 (NF1), MEN2 și vHL. De-a lungul timpului, au fost identificate alte câteva sindroame și gene de susceptibilitate.

Neurofibromatoza tip 1

NF1 apare la 1 din 3000 de persoane și este un sindrom autosomal dominant cauzat de inactivarea mutațiilor liniei germinale ale genei supresoare tumorale *NF1* . [32] Produsul genei *NF1* , neurofibromina , reglează negativ calea MAPK (protein kinaze activate de mitogen) pentru proliferarea celulară. NF1 este diagnosticat pe baza criteriilor clinice [33] care include pacienți care au două sau mai multe dintre următoarele: șase sau mai multe pete cafe au lait de o anumită dimensiune, bazate pe starea pubertară, nod ules Lisch care sunt hamartoame benigne ale irisului, două sau mai multe neurofibroame cutanate, unul sau mai multe neurofibroame plexiforme, pistrui axilar sau inghinal, gliom optic, displazie a sfenoidă și displazie a osului lung sau primar relativ. NF1. Aceste criterii nu includ feocromocitoame sau paraganglioame, dar pacienții cu NF1 prezintă un risc crescut de a dezvolta feocromocitoame suprarenale în comparație cu populația generală. Totuși, feocromocitoamele la pacienții cu NF1 sunt rare, dar odată prezente, riscul de malignitate este de până la 12%. [34] Screening cu testare biochimică pentru

feocromocitomul la pacientii cu NF1 este recomandat pentru orice pacient care este hipertensiv.

Neoplazie endocrină multiplă de tip 2

MEN2 este un sindrom autosomal dominant care apare la 1 din 30.000 de persoane și este cauzat de activarea mutațiilor liniei germinale în protooncogena *RET* . Proteina RET este un receptor de membrana tirosinus kinazei, care activează căile de semnalizare PI3K în celulă. MEN2 are două subtipuri: MEN2A și MEN2B. Peste 90% dintre pacienții cu MEN2 au subtipul MEN2A. Acești pacienți sunt expuși riscului de carcinom medular tiroidian, feocromocitoame și hiperparatiroidism din adenom sau hiperplazie paratiroidiană. Acest subtip poate include și pacienții care dezvoltă boala Hirshsprung și cei care dezvoltă doar carcinom tiroidian medular. Minoritatea pacienților cu MEN2 au MEN2B și dezvoltă carcinom medular tiroidian, feocromocitoame și au caracteristici suplimentare de neuroame mucoase, ganglioneuroame gastrointestinale și un habitus marfanoid. Riscul de a dezvolta feocromocie tomas cu MEN2 variază în funcție de mutația specifică a genei *RET* [35] ; per total, 50% dintre pacienții cu MEN2 au dezvoltat feocromocitoame și aproximativ 50% dintre aceștia au boală bilaterală. Paraganglioamele sunt rare în acest sindrom, dar pot apărea. [36] Orientările revizuite din 2015 sugerează screening-ul anual cu testare biochimică pentru feocromocitoame și paraganglioame la pacienții cu MEN2 ar trebui să înceapă până la vârsta de 11 ani pentru cei cu mutații cu risc ridicat (inclusiv cei din codonii 634 și 918) și până la vârsta de 16 ani pentru cei cu mutații cu risc moderat. [35] Vârsta medie de diagnosticare a feocromociei toma la pacienții cu MEN2 este între 30 și 40 de ani, iar riscul de malignitate este mai mic de 5%. [37]

Boala von Hippel Lindau

vHL apare la 1 din 36.000 și este un sindrom autosomal dominant cauzat de inactivarea mutațiilor liniei germinale ale genei *VHL* . [38] Ca răspuns la nivelurile de oxigen din celulă, proteina VHL reglează funcția factorului alfa inductibil al hipoxiei (HIFalpha) în controlul transcripției genelor implicate în angiogeneză. Boala vHL este caracterizată prin mai multe tumori și chisturi diferite, inclusiv feocromocitoame, hemangioblastoame ale sistemului nervos, chisturi renale și carcinom cu celule renale cu celule clare, chisturi pancreatice și tumori neuroendocrine pancreatice, tumori ale sacului endolimfatic și chisturi epididimale. [38] Aproximativ 10% până la 20% dintre pacienții cu vHL se dezvoltă

TABLE 15.4 **Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes**

GENE	SYNDROME	PRIMARY PHEOCHROMOCYTOMA OR PARAGANGLIOMA LOCATION
NF1	Neurofibromatosis type 1	Adrenal pheochromocytomas
VHL	von Hippel Lindau	Adrenal pheochromocytomas
RET	Multiple Endocrine Neoplasia type 2	Adrenal pheochromocytomas
SDHA	Hereditary paraganglioma syndrome	Any location
SDHB	Hereditary paraganglioma syndrome	Extraadrenal paraganglioma (any location)
SDHC	Hereditary paraganglioma syndrome	Head and neck paragangliomas (thoracic paragangliomas)
SDHD	Hereditary paraganglioma syndrome	Head and neck paragangliomas (any location)
SDHAF2	Hereditary paraganglioma syndrome	Head and neck paragangliomas
TMEM127	Familial pheochromocytoma/paraganglioma syndrome	Adrenal pheochromocytoma (any location)
MAX	Familial pheochromocytoma/paraganglioma syndrome	Adrenal pheochromocytomas
FH	Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome	Any location
MDH2	Familial pheochromocytoma/paraganglioma syndrome	Any location
EPAS1	Polycythemia paraganglioma syndrome	Any location

feocromocitoame unilaterale sau bilaterale cu mas de paraganglio care apar extrem de rar. [36] Screeningul cu teste biochimice pentru feocromocitom la pacienții cu vHL ar trebui să înceapă la vârsta de 5 ani pentru familiile cu mutații cu risc ridicat. Vârsta medie la diagnosticarea feocromocitomului la pacienții cu vHL este de 30 de ani, [39] iar aproximativ 5% dezvoltă boală metastatică. [38]

Sindroame de paragangliom ereditare

Următorul grup de sindroame asociate cu feocromocie tomas și paraganglioame sunt numite sindroame ereditare de gliom paragan. Sindroamele de paragangliom ereditare sunt cauzate de mutații ale liniei germinale în complexul succinat dehidrogen nazal (SDH), care este complexul II al lanțului respirator mitocondrial și, de asemenea, succinat până la fumarat în ciclul Krebs. Complexul este format din patru gene, *SDHA, SDHB, SDHC, SDHC* și un cofactor, *SDHAF2.* Mutațiile în oricare dintre aceste gene cresc riscul de feocromocitoame și paraganglioame. Există unele corelații genotip/fenotip . Mutațiile *SDHB* sunt cele mai frecvente în complex și sunt adesea asociate cu paraganglioame extrasuprarenale, dar pacienții pot dezvolta feocromocitoame suprarenale și paraganglioame cap și gât, de asemenea. [40] Pacienții care poartă mutații *SDHB ale liniei germinale* au cel mai mare risc (23%) de a dezvolta boli metastatice [41] comparativ cu orice alte mutații ale genei *SDH (mai puțin de 5%). Mutațiile SDHD* sunt următoarele cele mai frecvente mutații din complex și sunt asociate cel mai adesea cu paragangliomul capului și gâtului, dar pacienții pot dezvolta și tumori suprarenale sau extrasuprarenale. [40] Mutațiile *SDHD* sunt exprimate patern, ceea ce înseamnă că tumorile se dezvoltă numai dacă mutația a fost moștenită de la tatăl probandului, cu excepții extrem de rare. [42,43] Mutațiile în subunitățile rămase apar mult mai rar. Mutațiile liniei germinale *SDHC* sunt cel mai frecvent asociate cu paragangliomul capului și gâtului (peste 80%), dar pacienții au un risc crescut de - paragangliom rasic, precum și de paragangliom abdominal și feocromocitom suprarenal. [44] Pacienții rari cu feocromocitoame și paraganglioame au mutații ale liniei germinale în *SDHA* sau *SDHAF2.* [45,46] Mutațiile *SDHAF2* au un efect de părinte de origine cu transmiterea paternă a bolii, iar pacienții afectați par să dezvolte numai gliom paragan multiplu de cap și gât. [46]

SDHx sunt expuși riscului de a dezvolta mai multe feocromocitoame primare și paraganglioame, precum și alte tumori, inclusiv carcinom cu celule renale cu celule clare, tumori stromale ale trointestinului gazos și adenoame hipofizare. [40,47-49] Din acest motiv, purtătorii de mutație *SDHx* necesită screening pe tot parcursul vieții. Cu toate acestea, nu există linii directoare oficiale cu privire la modul de screening al purtătorilor de mutații *SDHx neafectați* . Sunt necesare studii de supraveghere pe termen lung a familiilor de purtători de mutații pentru a determina ratele reale de malignitate și penetrarea bolii . Până când aceste date vor fi disponibile, cei mai mulți experți recomandă screeningul începând cu vârste cuprinse între 5 și 10 ani, cu biochimie anuale și imagistică corporală la fiecare doi ani. [50] Majoritatea centrelor folosesc imagistica RMN pentru a examina acești pacienți pentru a evita expunerea la radiații de la scanarea CT pe tot parcursul vieții.

Alte cauze ereditare

Mai multe alte gene de susceptibilitate au fost identificate la un procent mic de pacienți cu feocromocitoame și paraganglioame. Mutațiile liniei germinale ale *proteinei transmembranare 127 (TMEM127)* și *proteinei X asociate Myc (MAX)* sunt de obicei asociate cu feocromocitoame suprarenale, dar pacienții pot avea și paraganglioame extrasuprarenale. [51,52] Se crede că *TMEM127* are un rol în calea mTOR și *MAX* este un factor de transcripție care se heterodimerizează cu *MYC.* Pacienții cu mutații ale *fumarat-hidratazei (FH)* dezvoltă leiomiomatoză ereditară și sindrom de cancer cu celule renale, iar recent s-a descoperit că câteva familii au feocromocitoame/

paraganglioame cu mutații la această genă. [53,54] *FH* este implicată în ciclul Krebs. O altă genă care joacă un rol în ciclul Kreb, *Malate dehidrogenaza 2 (MDH2),* s-a dovedit, de asemenea, a fi mutată în linia germinativă a câtorva familii cu feocromocitoame și paraganglioame. [55] Mutații în *EPAS1,* gena care codifică factorul de transcripție factorul inductibil al hipoxiei 2-alfa, au fost găsite la unii pacienți cu feocromocitoame cu sau fără policitemie și/sau somatostatinoame. [56-58] Deoarece se știe atât de puțin despre penetranța acestor mutații pentru feocromocitom și paragangliom, majoritatea experților recomandă testarea biochimică anuală și imagistica transversală la fiecare doi ani pentru pacienții care poartă una dintre aceste mutații rare ale genei de susceptibilitate. [4,50]

Genetica somatică

În ciuda ratei ridicate de mutații ale liniei germinale în această boală, mai mult de jumătate dintre feocromocitoame și paraganglioame nu se crede că sunt ereditare. În aceste tumori sporadice, mutațiile somatice ale genelor clasice de susceptibilitate *NF1, VHL* și *RET* apar cu rate scăzute, dar, în mod interesant, mutațiile somatice sunt rareori sau vreodată observate în genele *SDHx* . [59,60] Până la 10% dintre tumorile sporadice au mutații somatice în *HRAS.* [61] S-a descoperit că aproximativ 13% dintre paraganglioame/feocromocitoame au mutații somatice în *ATRX,* iar aceste mutații sunt asociate cu o boală agresivă clinic. [62] *ATRX* este o genă de remodelare a cromatinei care este mutată și în alte tumori neuroendocrine, cum ar fi neuroblas tomas și tumorile neuroendocrine pancreatice bine diferențiate. Rolul ATRX în tumorigeneză nu este clar înțeles. Consorțiul Cancer Genome Atlas (TCGA) prin National Institutes of Health finalizează un studiu privind genomica integrativă a feocromocitoamelor și paraganglioamelor, care poate oferi o perspectivă suplimentară asupra biologiei acestor tumori, poate identifica markeri pentru boala agresivă și poate oferi ținte noi pentru terapie.

CONCLUZIE

Feocromocitoamele și paraganglioamele sunt cauze rare, dar importante ale hipertensiunii arteriale secundare. Tumorile nerecunoscute sunt asociate cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară ridicată. Chirurgia este principalul tratament, iar pacienții necesită alfa-blocare perioperatorie adecvată. Până la 40% dintre pacienți au mutații ale liniei germinale ale genelor de susceptibilitate cunoscute. A ști dacă o mutație germinală este prezentă are implicații pentru tratamentul, screening-ul și supravegherea pacienților și a membrilor familiei acestora; în consecință, toți pacienții cu feocromocitoame și paraganglioame ar trebui îndrumați pentru teste genetice clinice.

Referințe

1. Velasco A, Vongpatanasin W. Evaluarea și tratamentul formelor endocrine de hipertensiune . *Curr Cardiol Rep* . 2014;16:528.
2. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *Clasificarea Tumorilor a Organizației Mondiale a Sănătății. Patologia și Genetica Tumorilor Organelor Endocrine* . Lyon, Franța: IARC Press; 2004.
3. Nieman LK. Abordarea pacientului cu incidentalom suprarenal. *J Clin Endocrinol Metab* . 2010;95:4106-4113.
4. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paragangliom și feocromocitom: de la genetică la medicina personalizată. *Nat Rev Endocrinol* . 2015;11:101-111.
5. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Factori clinici de risc pentru malignitate și supraviețuire generală la pacienții cu feocromocitoame și paraganglioame simpatice: dimensiunea tumorii primare și localizarea tumorii primare ca indicatori de prognostic. *J Clin Endocrinol Metab* . 2011;96:717-725.
6. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. Ghidurile medicale ale Asociației Americane a Endocrinologilor Clinici și Asociației Americane a Chirurgilor Endocrini pentru gestionarea incidentaloamelor suprarenale. *Endocr Pract* . 2009;15:1-20.
7. Cohen DL, Fraker D, Townsend RR. Lipsa simptomelor la pacienții cu dovezi histologice de feocromocitom: o provocare de diagnostic. *Ann NY Acad Sci* . 2006;1073:47-51.
8. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G și colab. Feocromocitom și paragangliom: un ghid de practică clinică a societății endocrine. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:1915-1942.
9. Neary NM, King KS, Pacak K. Droguri și feocromocitom — nu vă lăsați păcăliți de fiecare metanefrină crescută. *N Engl J Med* . 2011;364:2268-2270.
10. Mozley PD, Kim CK, Mohsin J, Jatlow A, Gosfield E, 3rd, Alavi A. Eficacitatea iodului-123-MIBG ca test de screening pentru feocromocitom. *J Nucl Med* . 1994;35:1138-1144.
11. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, et al. Factori de risc pentru instabilitatea hemodinamică în timpul intervenției chirurgicale pentru feocromocitom. *J Clin Endocrinol Metab* . 2010;95:678-685.

12. Dickson PV, Alex GC, Grubbs EG și colab. Adrenalectomia retroperitoneoscopică posterioară este o alternativă sigură și eficientă la adrenalectomia laparoscopică transabdominală pentru feocromocitomul . *Chirurgie* . 2011;150:452-458.
13. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED, Jr. Metyrosine și feocromocitom. *Arch Intern Med* . 1997;157:901-906.
14. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, et al. Managementul chirurgical al feocromocitomului cu utilizarea metirozinei. *Ann Surg* . 1990;212:621-628.
15. Wachtel H, Kennedy EH, Zaheer S, et al. Metirozina preoperatorie îmbunătățește rezultatele cardiovasculare la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru feocromocitom și gliom paragan. *Ann Surg Oncol* . 2015;22(Suppl 3):646-654.
16. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al. Comparația a două strategii de management medical preoperator pentru rezecția laparoscopică a feocromocitomului. *Urologie* . 2010;76:508:e6-e11.
17. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Blocarea alfa în pregătirea preoperatorie a pacienților cu feocromocitoame. *Int Surg* . 2002;87:191-194.
18. Prys-Roberts C, Farndon JR. Eficacitatea și siguranța doxazozinei pentru managementul perioperator al pacienților cu feocromocitom. *World J Surg* . 2002;26:1037-1042.
19. Thompson LD. Feocromocitomul scorului scalat al glandei suprarenale (PASS) pentru a separa neoplasmele benigne de cele maligne: un studiu clinicopatologic și imunofenotipic pe 100 de cazuri. *Am J Surg Pathol* . 2002;26:551-566.
20. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, et al. Variația observatorului în aplicarea feocromocitomului scorului scalat al glandei suprarenale. *Am J Surg Pathol* . 2009;33:599-608.
21. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Clasificare patologică pentru prezicerea metastazelor în feocromocitom și paragangliom. *Endocr Relat Cancer* . 2014;21:405-414.
22. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131) Terapia I-MIBG pentru - paragangliom malign și feocromocitom: revizuire sistematică și meta-analiză. *Clin Endocrinol. (Oxf)* . 2014;80:487-501.
23. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, et al. Radioterapia cu fascicul extern (EBRT) pentru pacienții cu feocromocitom malign și paragangliom non-cap și gât: combinație cu 131I-MIBG. *Horm Metab Res* . 2012;44:405-410.
24. Vogel J, Atanacio AS, Prodanov T, et al. Radioterapia cu fascicul extern în tratamentul feocromocitomului și paragangliomului malign. *Front Oncol* . 2014;4:166.
25. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EP. Chimioterapia cu ciclofosfamidă, vincristină și dacarbazină pentru paragangliomul malign și feocromocitomul : revizuire sistematică și meta-analiză. *Clin Endocrinol. (Oxf)* . 2014;81:642-651.
26. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, et al. Mutațiile SDHB sunt asociate cu răspunsul la temozolomidă la pacienții cu feocromocitom sau paragangliom metastatic. *Int J Cancer* . 2014;135:2711-2720.
27. Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, et al. Tratament cu sunitinib pentru pacienții cu feocromocitoame metastatice progresive și paraganglioame simpatice. *J Clin Endocrinol Metab* . 2012;97:4040-4050.
28. Elshafie O, Al Badaai Y, Alwahaibi K, et al. Corpul carotidian secretor de catecolamine para gangliom: control preoperator de succes al hipertensiunii arteriale și al simptomelor clinice folosind octreotidă cu acțiune prelungită în doză mare. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* . 2014;2014:140051.
29. Duet M, Guichard JP, Rizzo N, Boudiaf M, Herman P. Tran Ba Huy P. Are analogii somatostatinei alternative terapeutice în managementul paraganglioamelor capului și gâtului? *Laringoscop* . 2005;115:1381-1384.
30. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Studiu de fază II al terapiei cu doze mari de [131I]metaiodobenzil-guanidină pentru pacienții cu feocromocitom metastatic și paragangliom. *J Clin Oncol* . 2009;27:4162-4168.
31. Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, Leon-Mateos L, et al. Baza moleculară a efectelor secundare ale hipertensiunii arteriale induse de sunitinib. *Medicamente anticanceroase* . 2011;22:1-8.
32. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatoza tip 1 revăzută. *Pediatrie* . 2009;123:124-133.
33. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Ghid pentru diagnosticul și managementul persoanelor cu neurofibromatoză 1. *J Med Genet* . 2007;44:81-88.
34. Bausch B, Borozdin W, Neumann HP. Caracteristicile clinice și genetice ale pacienților cu neurofibromatoză tip 1 și feocromocitom. *N Engl J Med* . 2006;354:2729-2731.
35. Wells A, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Orientări revizuite ale Asociației Americane de Tiroidă pentru gestionarea carcinomului tiroidian medular. *Tiroidă* . 2015;25:567-610.
36. Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, et al. Paraganglioamele capului și gâtului în boala von Hippel-Lindau și neoplazia endocrină multiplă de tip 2. *J Clin Endocrinol Metab* . 2009;94:1938-1944.
37. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al. Feocromocitomul în neoplazia endocrină multiplă de tip 2: studiu european. Grupul de studiu Euromen. *J Intern Med* . 1995;238:363-367.
38. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau boala: o revizuire clinică și științifică. *Eur J Hum Genet* . 2011;19:617-623.
39. Delman KA, Shapiro SE, Jonasch EW, et al. Leziuni abdominale viscerale în boala von Hippel-Lindau: incidența și comportamentul clinic al leziunilor pancreatice și suprarenale la un singur centru. *World J Surg* . 2006;30:665-669.
40. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, et al. Riscuri tumorale și analiză genotip-fenotip-proteotip la 358 de pacienți cu mutații ale liniei germinale în SDHB și SDHD. *Hum Mutat* . 2010;31:41-51.
41. van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ, Smit JW, Corssmit EP. Riscul de gliom paragan malign la purtătorii cu mutația SDHB și mutația SDHD: o revizuire sistematică și metaanaliza . *J Med Genet* . 2012;49:768-776.
42. Bayley JP, Oldenburg RA, Nuk J, și colab. Paragangliom și feocromocitom la transmiterea maternă a mutațiilor SDHD. *BMC Med Genet* . 2014;15:111.
43. Yeap PM, Tobias ES, Mavraki E, et al. Analiza moleculară a feocromocitomului după transmiterea maternă a mutației SDHD elucidează mecanismul efectului părintelui de origine. *J Clin Endocrinol Metab* . 2011;96:E2009-2013.
44. Else T, Marvin ML, Everett JN, et al. Fenotipul clinic al sindromului de paragangliom ereditar asociat SDHC (PGL3). *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:E1482-1486.
45. Burnichon N, Briere JJ, Libe R și colab. SDHA este o genă supresoare tumorală care cauzează gliom paragan. *Hum Mol Genet* . 2010;19:3011-3020.
46. Kunst HP, Rutten MH, de Monnink JP, et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) și paragangliom ereditar cap și gât. *Clin Cancer Res* . 2011;17:247-254.
47. Evenepoel L, Papathomas TG, Krol N, și colab. Spre o definire îmbunătățită a spectrului genetic și tumoral asociat cu mutațiile liniei germinale SDH. *Genet Med* . 2014;17:610-620.
48. Pasini B, Stratakis CA. Mutații SDH în tumorigeneză și tumori endocrine moștenite: lecție din sindroamele feocromocitom-paragangliom. *J Intern Med* . 2009;266:19-42.
49. Xekouki P, Szarek E, Bulova P, et al. Adenom hipofizar cu paragangliom/feocromocitom (3PA) și defecte succinat dehidrogenază la oameni și șoareci. *J Clin Endocrinol Metab* . 2015;100:E710-719.
50. Fishbein L, Nathanson KL. Feocromocitom și paragangliom: înțelegerea complexităților fondului genetic. *Cancer Genet* . 2012;205:1-11.
51. Comino-Mendez I, Gracia-Aznarez FJ, Schiavi F, et al. Secvențierea exomului identifică mutațiile MAX ca o cauză a feocromocitomului ereditar. *Nat Genet* . 2011;43:663-667.
52. Jiang S, Dahia PL. Minireview: drumul aglomerat către feocromocitoame și paraganglioame are un nou membru, TMEM127. *Endocrinologie* . 2011;152:2133-2140.
53. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, et al. Mutațiile liniei germinale în FH conferă o predispoziție la feocromocitoame și paraganglioame maligne. *Hum Mol Genet* . 2014;23:2440-2446.
54. Clark GR, Sciacovelli M, Gaude E, et al. Mutații FH ale liniei germinale care se prezintă cu feocromocitom . *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:E2046-2050.
55. Cascon A, Comino-Mendez I, Curras-Freixes M, et al. Secvențierea întregului exom identifică MDH2 ca o nouă genă a paragangliomului familial. *J Natl Cancer Inst* . 2015;107.
56. Buffet A, Smati S, Mansuy L, et al. Mozaicism în sindromul policitemie-paragangli oma legat de HIF2A. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:E369-673.
57. Comino-Mendez I, de Cubas AA, Bernal C, et al. Mutațiile tumorale EPAS1 (HIF2A) explică feocromocitomul și paragangliomul sporadic în absența eritrocitozei. *Hum Mol Genet* . 2013;22:2169-2176.
58. Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F și colab. Mutații somatice de creștere a funcției HIF2A în gliom paragan cu policitemie. *N Engl J Med* . 2012;367:922-930.
59. Burnichon N, Vescovo L, Amar L și colab. Analiza genomică integrativă relevă mutații somatice în feocromocitom și paragangliom. *Hum Mol Genet* . 2011;20:3974-3985.
60. Welander J, Larsson C, Backdahl M, et al. Genomica integrativă relevă mutații somatice NF1 frecvente în feocromocitoamele sporadice. *Hum Mol Genet* . 2012;21:5406-5416.
61. Oudijk L, de Krijger RR, Rapa I, et al. Mutațiile H-RAS sunt limitate la feocromocitoame sporadice lipsite de caracteristici clinice sau patologice specifice: date dintr-o serie multi-instituțională . *J Clin Endocrinol Metab* . 2014;99:E1376-1380.
62. Fishbein L, Khare S, Wubbenhorst B, și colab. Secvențierea întregului exom identifică mutațiile somatice ATRX în feocromocitoame și paraganglioame. *Nat Commun* . 2015;6:6140.

16 Hipertensiune arterială secundară: somn Tulburări, inclusiv apneea în somn



Ailia W. Ali și Patrick J. Strollo, Jr.

APNEE OBSTRUCTIVA DE SOMMN SI HIPERTENSIUNEA

Apneea obstructivă în somn (OSA) și hipertensiunea arterială sunt afecțiuni medicale comune care coexistă adesea. Există o relație cauzală între aceste două condiții? Această întrebare a fost ridicată în mod repetat în literatură și a rămas un domeniu de interes de mulți ani. Asocierea dintre OSA și hipertensiune arterială a fost raportată inițial de Tilkian și [colab] în 1976 care a demonstrat o creștere ciclică substanțială a tensiunii arteriale cu fiecare episod apneic. Hipertensiunea arterială sistemică a fost, de asemenea, observată la o treime dintre pacienții cu SAOS. [1]

În acest capitol vom trece în revistă epidemiologia AOS și a hipertensiunii arteriale; mecanisme prin care OSA duce la dezvoltarea și/sau progresia hipertensiunii arteriale; și efectul tratării OSA asupra hipertensiunii arteriale.

DEFINIȚIA APNEEI OBSTRUCTIVE DE SOM

OSA este definită de apariția somnolenței în timpul zilei, sforăitului puternic, întreruperi ale respirației sau treziri ca urmare a gâfâirii sau sufocării în prezența a cel puțin cinci evenimente respiratorii obstructive (apnee, hipopnee sau excitări legate de efortul respirator) pe oră de somn. Prezența a 15 sau mai multe evenimente respiratorii obstructive pe oră de somn în absența simptomelor legate de somn este, de asemenea, suficientă pentru diagnosticul de AOS din cauza asocierii mai mari a acestei severități a obstrucției cu consecințe importante, cum ar fi riscul crescut de boli cardiovasculare.

Apneea obstructivă sau hipopneea apar atunci când mușchii dilatatori ai căilor aeriene superioare nu reușesc să mențină permeabilitatea căilor aeriene superioare și fluxul de aer în timpul somnului. Diferiți factori care pot crește riscul de apariție a AOS includ structura facială alterată, lumenul mic al căilor respiratorii superioare, funcționarea slabă a mușchilor căilor respiratorii superioare, instabilitatea controlului respirator, răspunsul crescut la excitare, volume pulmonare mici, retenția de lichide, sexul masculin, obezitatea , înaintarea în vârstă, factori genetici, menopauză și fumat. [2]

PREVALENȚA APNEEI OBSTRUCTIVE ȘI HIPERTENSIUNEA DE SOM

Apneea în somn apare la 3% până la 7% dintre bărbații adulți și 2% până la 5% dintre femeile adulte din populația generală. [3] Peppard și colab [4] a raportat recent prevalența OSA de 26% în rândul pacienților cu vârsta cuprinsă între 30 și 70 de ani. Un studiu de caz-control bazat pe populație, stratificat pe vârstă, realizat în Suedia, a evaluat prevalența OSA la bărbați. Acest studiu a raportat că prevalența AOS în hipertensiunea primară a fost de 35%. [5] În cohorta de somn din Wisconsin, cotele de șanse pentru prezența hipertensiunii la 4 ani de urmărire a fost de 2,89 cu un indice de apnee-hipopnee (AHI) de 15 sau mai multe evenimente pe oră, comparativ cu cei cu un IAH de 0,6 [6] Acest studiu a demonstrat o relație doză-răspuns între severitatea OSA și prezența hipertensiunii arteriale, independent de factorii de confuzie. Studiul privind sănătatea inimii în somn a arătat rezultate similare cu o creștere a prevalenței hipertensiunii arteriale cu creșterea IAH. [7]

Somnul cu mișcarea rapidă a ochilor (REM) este în general asociat cu o tendință mai mare pentru închiderea căilor respiratorii superioare din cauza inhibării tonusului muscular în această etapă a somnului. Ca urmare, probabilitatea de OSA sau agravarea OSA în somnul REM este crescută. În plus, somnul REM este asociat și cu o activitate simpatică crescută, care poate contribui la creșterea tensiunii arteriale. Cohorta Wisconsin Sleep a raportat o relație semnificativă de doză între AHI REM și hipertensiunea arterială prevalentă. Șansele relative mai mari de hipertensiune arterială prevalentă au fost cele mai evidente cu REM AHI 15 sau mai mult. La persoanele cu un IAH non-REM 5 sau mai mic, o creștere de două ori a IAH REM a fost asociată cu o rată de șanse cu 24% mai mare de hipertensiune arterială. Analiza longitudinală a evidențiat, de asemenea, o asociere semnificativă între REM AHI mai mare și dezvoltarea hipertensiunii (tendința *p = 0,017).* [8]

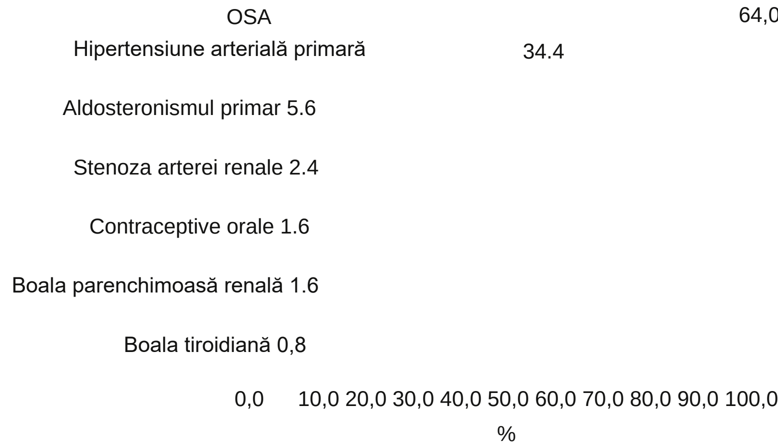
Un raport recent cu o urmărire de 5 ani de la Sleep Heart Health Study a concluzionat că asocierea dintre hipertensiune și AHI nu a fost semnificativă după ajustarea indicelui de masă corporală (IMC). [9] În mod similar, cohorta de somn Vitoria nu a găsit nicio asociere între OSA și incidența hipertensiunii după ajustarea pentru factori de confuzie. [10] Nu este clar de ce există variații în rezultatele acestor studii, dar acestea ar putea fi explicate de diferențele dintre populațiile eșantionate, iar tehnicile utilizate pentru a diagnostica apneea în somn sau punctele de limitare a AHI pot explica variația legată de impactul OSA asupra hipertensiunii prevalente și incidente.

Există o asociere izbitoare între hipertensiunea rezistentă la medicamente și OSA. Prevalența AOS la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente a fost raportată a fi de aproximativ 64% până la 83%. [11,12] Pedrosa și colab [12] a identificat OSA ca fiind cea mai frecventă cauză secundară a hipertensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente (Fig. 16.1) .

Tratamentul OSA cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) s-a dovedit că scade tensiunea arterială (TA) în această cohortă de pacienți. [13] Impactul similar al CPAP asupra TA a fost observat într-un studiu recent care a inclus pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă și nerezistentă și OSA. [14] Aceste constatări susțin rolul OSA în patogeneza hipertensiunii la acești pacienți (Fig. 16.2) .

MECANISMUL APNEEI OBSTRUCTIVE DE SOM

Din punct de vedere anatomic, căile aeriene superioare au un suport osos limitat. Există multipli factori anatomici și fiziologici care favorizează colapsul acestei porțiuni a căilor respiratorii. Aceste influențe sunt compensate de factorii care dilată căile respiratorii pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.



SMOCHIN. 16.1 Prevalența cauzelor secundare de hipertensiune arterială asociată cu hipertensiune arterială rezistentă. *OSA,* apnee obstructivă în somn. *(Reutilizat cu permisiunea lui Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Apneea obstructivă în somn: cea mai frecventă cauză secundară de hipertensiune asociată cu hipertensiune rezistentă.* Hipertensiune. *2011;58:811-817.)*

Cele două forțe principale care promovează colapsul căilor

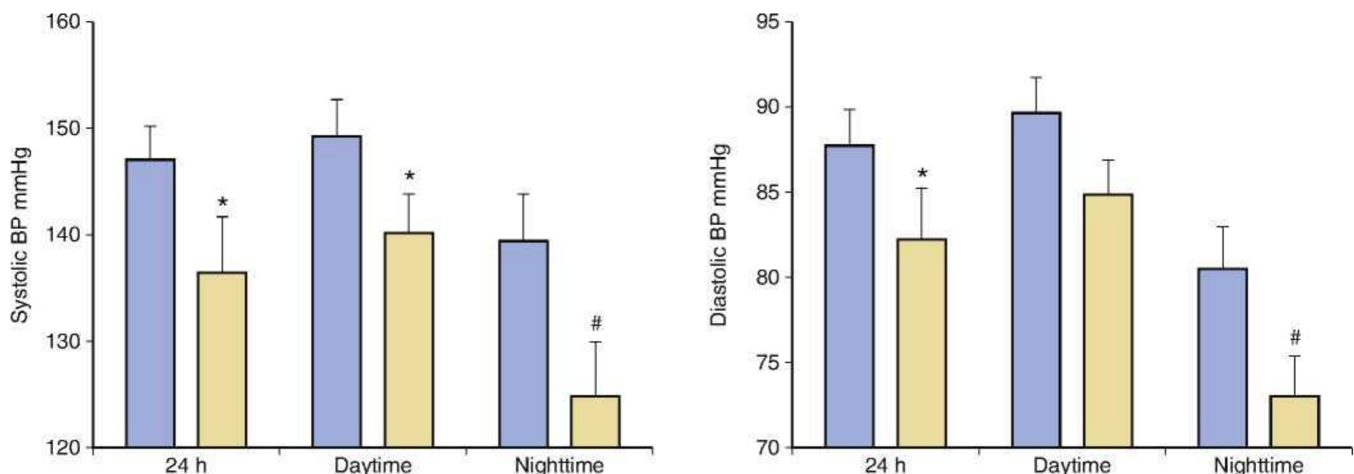


FIG. 16.2 Impact of continuous positive airway pressure on blood pressure. *(Reused with permission from Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex.* Eur Respir J. *2003;21:241-247.)*

respiratorii sunt presiunea negativă intraluminală generată de diafragmă în timpul inspirației și presiunea extraluminală a țesutului produsă de țesuturile din jurul căilor respiratorii. Aceste influențe sunt depășite de acțiunea mușchilor dilatatori faringieni, în special a mușchiului genioglos, împreună cu impactul tracțiunii traheale asupra căilor respiratorii din cauza inflației pulmonare. [15-17] În plus, volumele scăzute ale plămânilor în timpul somnului cu mișcarea oculară nerapidă (NREM) conduc la o tensiune mai mică pe peretele căilor respiratorii și sunt asociate cu rezistență crescută la fluxul de aer și colapsabilitate. [18]

OSA rezultă din colapsul complet sau parțial al lumenului căilor aeriene superioare în timpul somnului. În timpul stării de veghe, permeabilitatea căilor aeriene superioare este menținută prin activitatea mușchilor dilatatori faringieni. Această activitate musculară tinde să fie redusă în timpul somnului împreună cu scăderea volumelor pulmonare, crescând probabilitatea închiderii căilor respiratorii în timpul somnului. [19] Factorii care afectează funcționarea mușchilor dilatatori faringieni includ oboseala, iar leziunile neuropatice și miopatice contribuie, de asemenea, la obstrucția căilor respiratorii. [20,21] Majoritatea pacienților cu apnee obstructivă au căile respiratorii superioare mici din punct de vedere anatomic, fie din cauza creșterii țesuturilor moi care înconjoară căile respiratorii, fie din cauza unei mici structuri osoase care înconjoară căile respiratorii. [22,23]

Stabilitatea sistemului de control respirator poate fluctua în timpul somnului, ducând la variația activității părții superioare
mușchii dilatatori ai căilor respiratorii. Unitatea respiratorie centrală scăzută duce la o activitate scăzută a mușchilor dilatatori ai căilor respiratorii superioare, rezistență ridicată a căilor respiratorii și tendință la colapsul căilor respiratorii. [24]

Orice stare de boală care contribuie la retenția de lichide și la mobilizarea lichidului peste noapte de la picioare la gât poate duce la îngustarea lumenului căilor respiratorii și la creșterea tendinței de închidere a căilor respiratorii. Acesta poate fi un factor important pentru OSA în condiții precum insuficiența cardiacă și boala renală în stadiu terminal (Fig. 16.3). [25,26]

Obezitatea și sexul masculin sunt factori de risc pentru OSA. Obezitatea promovează colapsabilitatea căilor respiratorii prin creșterea presiunii extraluminale a țesutului ca urmare a depunerii de grăsime. [27] Bărbații au un volum total mai mare de țesut moale al gâtului și o lungime mai mare a căilor aeriene, independent de înălțime, ceea ce poate explica o colapsabilitate mai mare a căilor aeriene. [28,29]

Îmbătrânirea este un factor de risc pentru OSA din mai multe motive. Persoanele mai în vârstă au o colapsabilitate crescută a căilor aeriene cauzată de o pierdere de colagen și o depunere crescută de grăsime parafaringiană, [30.] o afectare a răspunsului mușchilor dilatatori faringieni la presiunea intraluminală negativă, o pierdere a reculului elastic al plămânului care duce la reducerea volumelor pulmonare și un efect mai puțin de legare asupra căilor aeriene superioare. [17]

Abilitatea de a se trezi din somn poate fi, de asemenea, implicată în patogeneza OSA. În general, după excitare, oamenii hiperventilează - pentru o perioadă scurtă de timp, ceea ce poate duce la scăderea CO_2

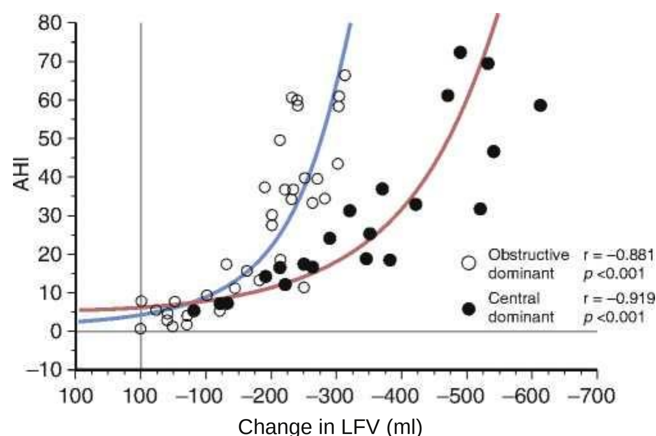


FIG. 16.3 Changes in AHI relative to leg fluid volume (LFV). Relationship between change in LFV and AHI in the obstructive- and central-dominant groups. The open circles and solid line represent the relationship between the AHI and the change in LFV in the obstructive-dominant group [$y = 2.4 \times e^{(-0.011 \times x)}$]. The closed circles and dashed line represent the relationship between the AHI and the change in LFV in the central-dominant group [$y = 5.1\ 8\ e^{(-0.004 \times x)}$]. The slopes of these curves differed significantly ($p < 0.001$). *(Reused with permission from Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure.* Circulation. *2010;121:1598-1605.)*

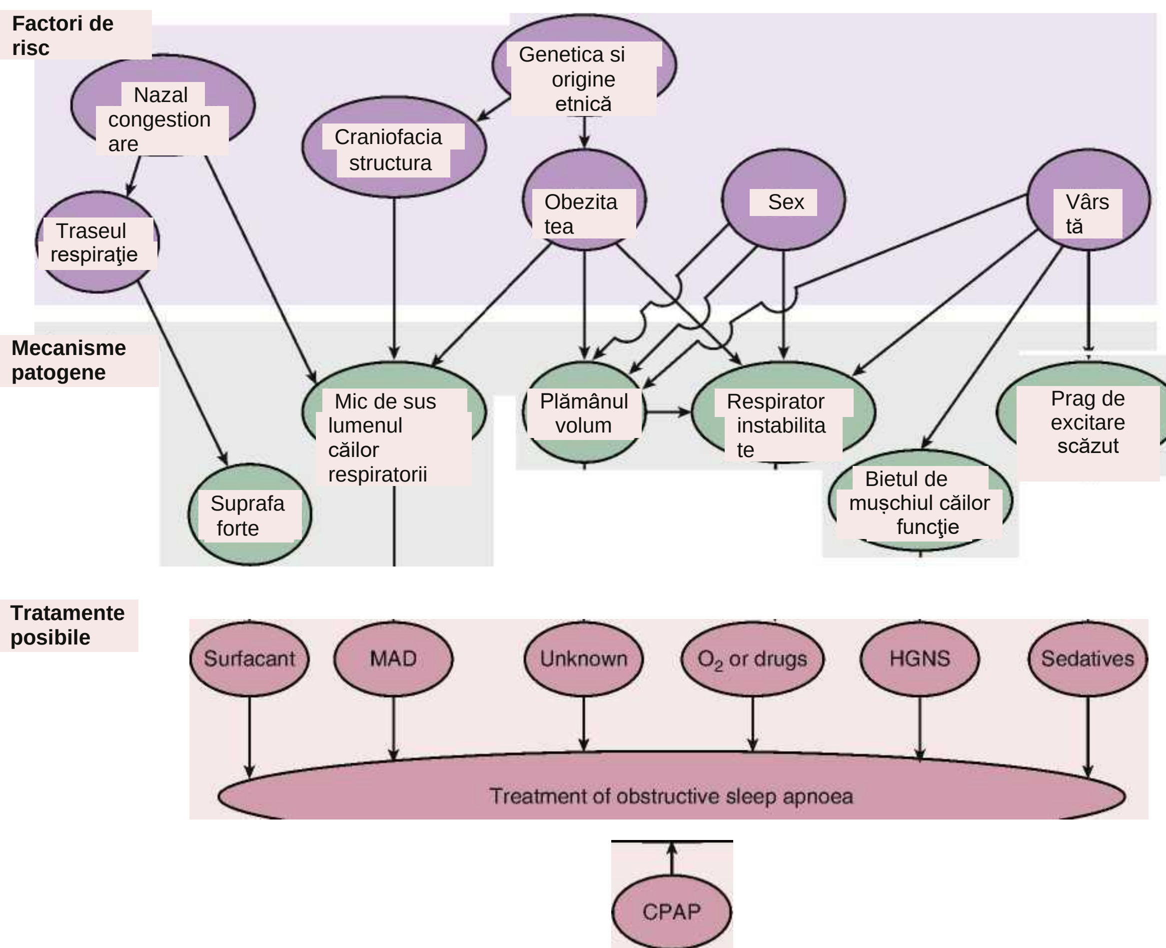
concentrație. Dacă această scădere este sub pragul de apnee, apare apneea centrală. Pe măsură ce mușchii dilatatori ai căilor aeriene superioare primesc aport respirator, hipocapnia reduce activitatea mușchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare și duce la colapsul căilor respiratorii. [2]

Alți factori de risc pentru OSA includ cauzele genetice și etnia care afectează anatomia cranio-facială și poate predispune la obezitate. Menopauza a fost, de asemenea, identificată ca un factor de risc pentru AOS din cauza redistribuirii centrale a grăsimii corporale. Fumatul a fost asociat cu OSA și este probabil ca rezultat al inflamației crescute a căilor respiratorii superioare și a înfundarii nazale (Fig. 16.4). [2]

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE APNEEI OBSTRUCTIVE DE SOM

Închiderea căilor respiratorii duce la scăderea sau oprirea ventilației și dezvoltarea hipoxiei și hipercapniei. Aceste modificări duc la o trezire din somn și la creșterea impulsului respirator până când căile aeriene superioare se deschide și anomaliile gazelor din sânge sunt inversate. Fiecare episod de ocluzie a căilor aeriene inițiază o secvență de modificări hemodinamice, autonome și chimice (Fig. 16.5) . [31]

Fiecare episod de SAOS duce la o generare de presiune intratoracică negativă, deoarece se face un efort de a respira împotriva unei glote închise. Acest lucru duce la o creștere a presiunii transmurale a ventriculului stâng (LV), care, la rândul său, crește postsarcina VS.



SMOCHIN. 16.4 Factori de risc care afectează apneea obstructivă în somn. *(Reutilizat cu permisiunea lui Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea.* Lancet. *2014;383:736-747.)*

De asemenea, crește întoarcerea venoasă, ceea ce crește preîncărcarea ventriculului drept (RV). Postsarcina VD crește, de asemenea, simultan ca rezultat al vasoconstricției pulmonare hipoxice . Aceste modificări duc la distensia VD și deplasarea spre stânga a septului interventricular care afectează umplerea VS. Combinația dintre creșterea postîncărcării VS și preîncărcarea VS diminuată în timpul apneei obstructive duce la o reducere a volumului stroke și a debitului cardiac. [32,33] Această creștere a postîncărcării cardiace crește necesarul de oxigen al miocardului, în timp ce hipoxia legată de OSA a redus aportul de oxigen. Aceste modificări pot precipita ischemia miocardică la cei cu boală coronariană preexistentă, pot afecta contractilitatea cardiacă și relaxarea diastolică. [34] Aceste episoade repetitive în timp pot induce hipertrofie VS (Fig. 16.6) . [35,36]

Fiecare episod de apnee duce la hipoxie și hipercapnie care sunt stimuli puternici pentru chemoreceptori și conduc la
stimulare simpatică. Apneea induce, de asemenea, stimularea simpatică prin eliminarea efectelor inhibitoare ale receptorilor de întindere pulmonară. Reducerea volumului vascular cerebral în timpul apneei obstructive reduce aportul inhibitor simpatic din sinusul carotidian, crescând, la rândul său, fluxul simpatic. Trezirea din somn la sfârșitul apneei provoacă o creștere adrenergică suplimentară care duce la creșterea tensiunii arteriale și a ritmului cardiac. [37] Odată ce apare somnul, același ciclu se repetă (Fig. 16.7) .

Episoadele de hipoxie urmate de reoxigenare duc la generarea de radicali liberi și induce inflamație. Inducerea inflamației duce la leziuni endoteliale vasculare și aterogeneză. [38] Pacienții cu AOS au o reducere a nivelului de oxid nitric, care la rândul său afectează vasodilatația mediată endotelial și poate duce la hipertensiune arterială. [39] Sa demonstrat că tratarea OSA cu CPAP reduce stresul oxidativ și îmbunătățește nivelurile de nitrați (Fig. 16.8) . [40]

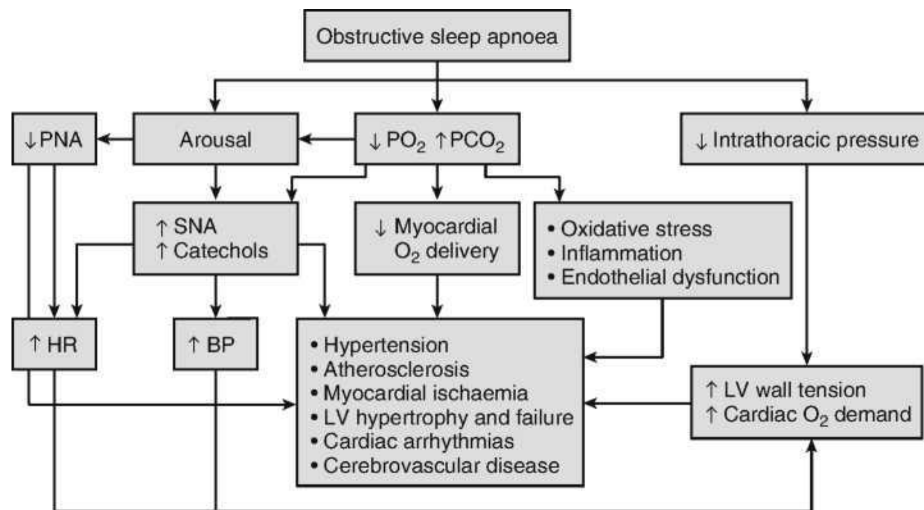
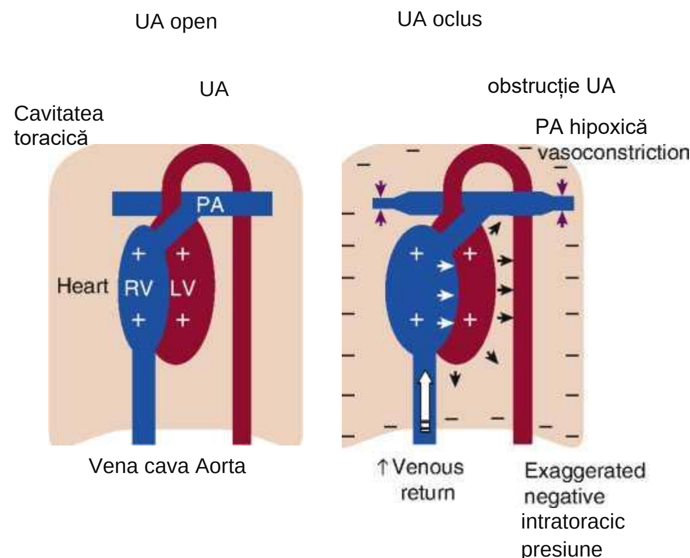
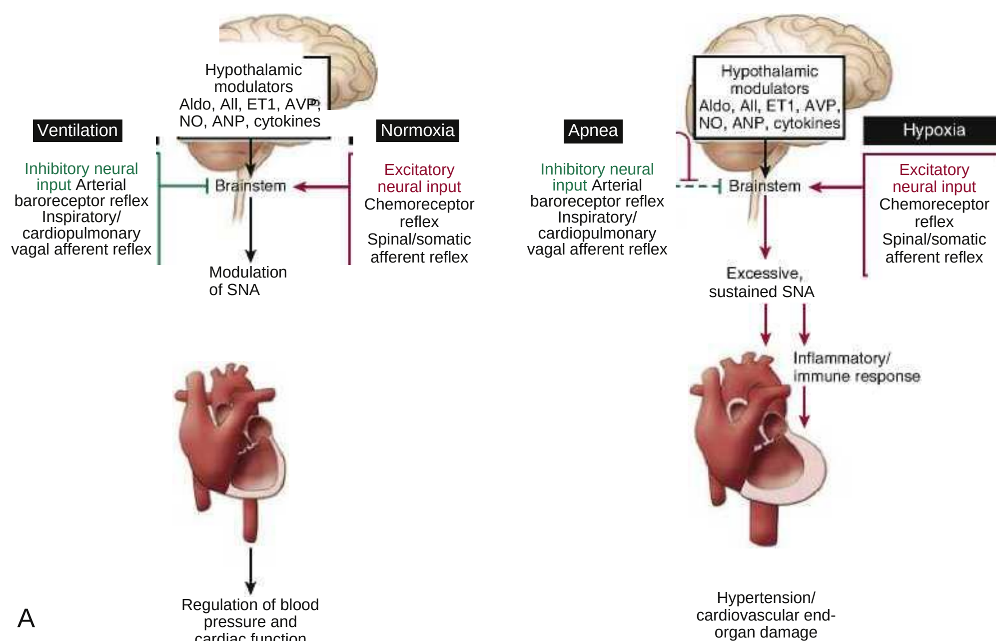


FIG. 16.5 Pathophysiologic effects of obstructive sleep apnea on the cardiovascular system. *BP,* Blood pressure; *HR,* heart rate; *LV,* left ventricular*; PCO_2*, partial pressure of carbon dioxide; *PNA,* parasympathetic nervous system activity; *PO_2*, partial pressure of oxygen; *SNA,* sympathetic nervous system activity. *(Reused with permission Floras JS. Hypertension and Sleep Apnea.* Can J Cardiol. *2015;31:889-897.)*



SMOCHIN. 16.6 Efectele apneei obstructive în somn (OSA) asupra ventriculului drept și stâng. În timpul OSA, presiunea intratoracică negativă generată împotriva căilor aeriene superioare (UA) ocluzate crește presiunea transmurală a ventriculului stâng (LV) (intracardiacă minus presiunea intratoracică) și postsarcina VS. De asemenea, crește întoarcerea venoasă, crescând preîncărcarea ventricularului drept (RV), în timp ce hipoxia indusă de AOS provoacă vasoconstricție a arterei pulmonare și hipertensiune pulmonară. Acestea provoacă distensia VD și deplasarea spre stânga a septului interventricular în timpul diastolei, ceea ce afectează umplerea VS și diminuează preîncărcarea VS și volumul stroke. +, presiune intracardiacă pozitivă; -, presiune intratoracică negativă . *(Reutilizat cu permisiunea de la Kasai T, Bradley TD. Apneea obstructivă în somn și insuficiența cardiacă: implicații patofiziologice și terapeutice.* J Am Coll Cardiol. *2011 Jan 11;57(2):119-127.)*



SMOCHIN. 16.7 Apnee obstructivă în somn și mecanisme de hiperactivitate simpatică. Îmbunătățirea activității nervoase simpatice (SNA) promovează bolile cardiovasculare. A, În condiții normale, modulatorii hipotalamici, inclusiv aldosteronul (Aldo), angiotensina II (AII), endotelina 1 (ET1), arginina vasopresina (AVP), oxidul nitric, peptida natriuretică atrială (ANP) și citokinele, influențează SNA. La indivizii sănătoși, SNA este promovat de intrarea neuronală excitatoare *(roșu)* ca răspuns la stresul periferic. Simultan , răspunsurile periferice *(verde),* cum ar fi reflexul baroreceptor arterial și reflexele aferente cardiopulmonare și alte vagale, tamponează creșterea SNA și mențin homeostazia. B, Pacienții cu apnee obstructivă în somn prezintă SNA excesiv susținut, din cauza creșterii patologice a inputului neuronal excitator *(roșu)* și a prevenirii și/sau scăderii semnalelor inhibitoare de protecție *(verde).* SNA susținut promovează răspunsurile imune proinflamatorii și, în cele din urmă, afectarea organelor terminale asociată bolilor cardiovasculare. *(De la Abboud F, Kumar R. Apneea obstructivă în somn și perspectivă asupra mecanismelor hiperactivității simpatice* . J Clin Invest. *2014 Apr;124(4):1454-1457.)*

OSA – Intermittent hypoxia Ischemia/reperfusion
No ↓
NADPH-oxidase, xanthine oxidase, mitochondrial dysfunction, NOS uncoupling ↑
ROS ↑
inflammatory
protective
NF-κB, AP-1
Activation of transcription factors ↑
HIF-1
Nrf2
VEGF, EPO, iNOS, glycolytic enzymes ↑
Phase II antioxidant enzymes; HO-1, SOD GSH, thioredoxin ↑
Systemic mediator release – pro inflammatory cytokines ↑
Leukocytes activation (monocytes neutrophils, lymphocytes) ↑
Platelet activation ↑
Endothelial cell activation ↑
ROS ↑
Adhesion molecules expression ↑
IPC
CD15, CD11c
Selectins, ICAM-1, VCAM-1
Leukocyte-platelet/endothelial adhesion ↑
Endothelial dysfunction
Direct injury
Lipoprotein oxidation
Ischemic cardio-cerebro-vascular disease
Foam cells

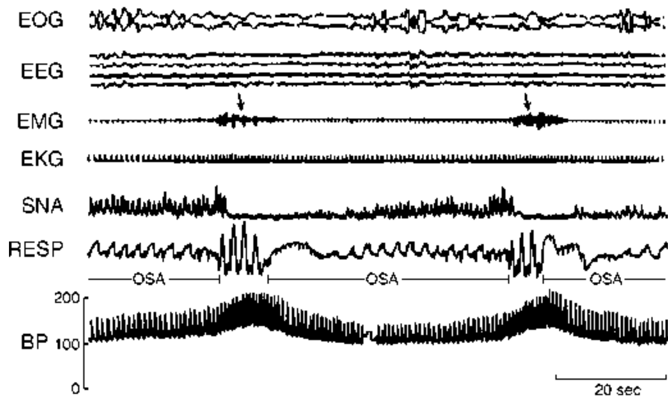
SMOCHIN. 16.8 Căi moleculare legate de hipoxia intermitentă în apneea obstructivă în somn. *(Reutilizat cu permisiunea lui Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA și colab. Efectele CPAP asupra stresului oxidativ și eficienței nitraților în apneea în somn: un studiu randomizat.* Thorax. *2009;64:581-586.)*

Un studiu randomizat a raportat, de asemenea, o reducere a grosimii carotidei intima-media, a vitezei pulsului, a proteinei C-reactive și a nivelurilor de catecolamine la pacienții tratați cu CPAP. [41]

MECANISMUL APNEEI OBSTRUCTIVE DE SOM LA O POPULAȚIE SELECTATĂ

Hipertensiune arterială

OSA este asociată cu creșteri ale fluxului simpatic care, la rândul lor, crește tensiunea arterială și ritmul cardiac. Somers și colab [42] au raportat că pacienții cu OSA au o activitate simpatică ridicată atunci când sunt trezi, cu creșteri suplimentare ale presiunii arteriale și activitate simpatică în timpul somnului, în special în stadiul II și somn REM. Activitatea simpatică maximă a fost observată la sfârșitul fiecărui episod de apnee și a fost urmată de o creștere a tensiunii arteriale (Fig. 16.9). Interesant, vârful mediu de sânge



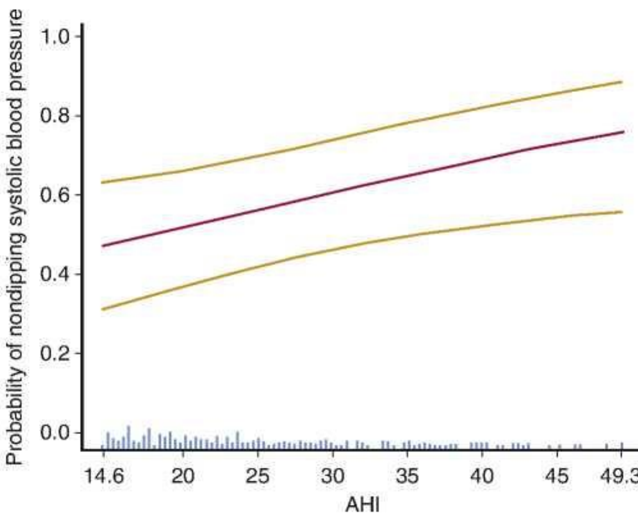
SMOCHIN. 16.9 Mecanisme neuronale simpatice în timpul somnului cu mișcarea rapidă a ochilor (REM). Înregistrări suprapuse ale electrooculogramei (EOG), electroencefalogramei (EEG), electromiogramei (EMG), electrocardiogramei (EKG), activității nervoase simpatice, respirației (RESP) și tensiunii arteriale (TA) în timpul somnului REM la un pacient cu apnee obstructivă în somn. TA în timpul REM, chiar și în fazele cele mai scăzute (~ 160/105 mm Hg), a fost mai mare decât în starea de veghe (130/75 mm Hg). Creșterile tensiunii arteriale la sfârșitul perioadelor apneice au atins niveluri de până la 220/130 mm Hg. EOG arată mișcările ascuțite ale ochilor caracteristice somnului REM. Creșterea tonusului muscular (EMG) și încetarea mișcărilor rapide ale ochilor către sfârșitul perioadei apneice indică excitarea somnului REM *(săgeți). (Din Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Mecanismele neuronale simpatice în apneea obstructivă în somn.* J Clin Invest. *1995;96:1897-904.)*

presiunile au rămas mai mari decât starea de veghe în toate etapele somnului (116 ± 5 mm Hg în timpul etapei II și 127 ± 7 mm Hg în timpul REM ambele (p < 0,0001). Acest studiu a mai arătat că tratamentul cu CPAP atenuează activitatea simpatică și tensiunea arterială în timpul somnului (p < 0,03).

O observație similară a fost făcută de Spaak și colab [43] care a arătat un efect susținut crescut al AOS asupra activității nervoase simpatice musculare în timpul stării de veghe la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice, comparativ cu subiecții de control al insuficienței cardiace sistolice fără AOS. Această constatare întărește și mai mult ipoteza că OSA crește fluxul simpatic central. Sin și colab [44] a raportat, de asemenea, o relație semnificativă între AHI și tensiunea arterială sistemică după ajustarea pentru variabilele de confuzie.

Toate aceste studii indică rolul OSA în patogenia hipertensiunii arteriale. Mai multe studii clinice au arătat o asociere a OSA cu profilul de presiune arterială (TA) fără scădere. Cea mai recentă observație care susține această constatare a venit din studiul care a inclus participanți la studiul Heart BEAT. Ea a arătat o creștere a prevalenței tensiunii arteriale sistolice (TAS) cu niveluri crescânde ale IAH și indicelui de desaturare a oxigenului (ODI) (creștere cu 4% a șanselor de creștere a tensiunii arteriale sistolice fără scădere la 1 unitate de creștere atât în IAH, cât și în ODI) la participanții cu AOS netratat moderat până la sever și cu factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc cardiovascular bine stabiliți, care au practicat bine cardio-recrui sau s-au controlat bine. Profile BP (Fig. 16.10) . [45] Cea mai demnă de remarcată observație din acest studiu este faptul că, în ciuda managementului medical expert de către serviciul de cardiologie și a indicilor TA în repaus bine controlați, există o relație între creșterea severității OSA și nondipping TAS. Această descoperire subliniază rolul OSA în patofiziologia profilurilor BP care nu se scufundă.

Un alt mecanism implicat în patogeneza hipertensiunii arteriale atribuite AOS este stimularea nervului simpatic renal. Nervul simpatic renal are trei efecte majore asupra rinichilor. Creșterea activității nervoase simpatice renale (RSNA) duce la o secreție crescută de renină prin stimularea adrenoceptorilor beta-1 pe celulele granulare juxtaglomerulare, o reabsorbție tubulară renală crescută de sodiu prin stimularea adrenoreceptorilor alfa-1B pe celulele epiteliale tubulare renale și stimularea scăderii fluxului renal alfa-1 a adrenoceptorilor renali. artera. Rinichii reglează tensiunea arterială prin reglarea volumului total al lichidului corporal prin modificare



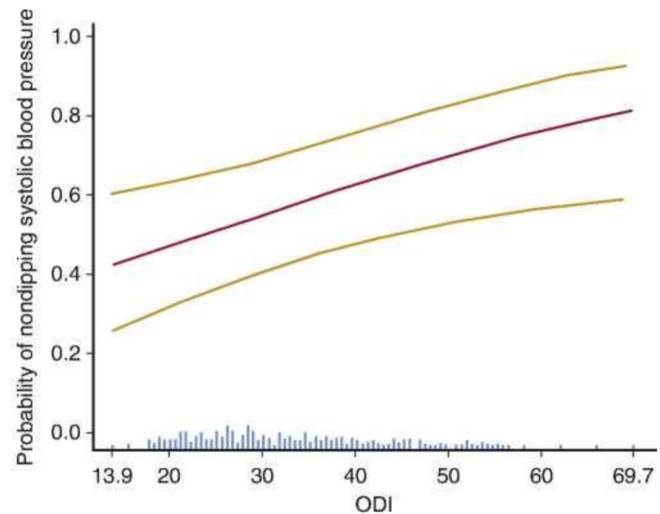


FIG. 16.10 Impact of apnea hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI) on nondipping blood pressure (BP). Solid line represents the model-based probability of nondipping systolic BP for white men at Case Medical Center with an AHI between 14.6 and 49.3 (A) or an ODI between 13.9 and 69.7 (B) who are 63.2-years-old with a body mass index of 33.3 kg/m^2, 6.4 smoking pack years with hypertension, dyslipidemia, and cardiovascular disease and without diabetes mellitus. Dotted lines represent the associated 95% confidence intervals (CIs). *(Reused with permission from Seif F, Patel SR, Walia HK, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk.* J Hypertens. *2014;32:267-275.)*

excreția de sodiu în fața aportului variabil de sodiu. Creșterea RSNA poate avea ca rezultat o reabsorbție tubulară renală crescută a sodiului, scăderea excreției urinare de sodiu și retenție renală de sodiu, conducând în cele din urmă la dezvoltarea hipertensiunii. [46] Având în vedere evidența creșterii fluxului simpatic în contextul AOS, ameliorarea TA sistolică la 6 luni de la cabinet a fost observată la subiecții cu AOS (-17,0 ± 22,4 versus -6,3 ± 26,1 mm Hg, p = 0,01) care au fost tratați cu denervarea renală cu punctul de terapie cu hipertensiune arterială în patogeneza individuală. [47]

OSA este asociată cu o afectare a vasodilatației dependente de endoteliu, care ar putea duce la hipertensiune arterială. [39] O observație similară a fost făcută de Jelic și colab . [48] care a demonstrat o expresie semnificativ mai scăzută a oxidului nitric endotelial (NO) sintazei și o dilatare mai scăzută mediată de flux a arterei brahiale la pacienții cu AOS, în timp ce expresia nitrotirosinei, marker al stresului oxidativ, a fost semnificativ mai mare în grupul OSA, independent de obezitate. Sinteza NO din L-arginina este un proces dependent de oxigen, iar hipoxia indusă de OSA ar putea influența formarea de NO în paturile vasculare, ducând la efectele menționate mai sus.

HIPERTENSIUNEA RESISTENTĂ LA MEDICAMENTE

OSA a fost identificată ca fiind cea mai frecventă cauză secundară a hipertensiunii arteriale rezistente la medicamente și a fost raportată la 64% dintre pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente. [12] Etiologia hipertensiunii arteriale rezistente la medicamente la pacienții cu SAOS este probabil multifactorială. După cum sa menționat mai devreme în discuția despre mecanismele hipertensiunii arteriale în OSA, creșterea fluxului simpatic, [42] a crescut RSNA, [47] și afectarea vasodilatației mediate de NO [39,48] joacă un rol important în patogeneză. Pacienții hipertensivi rezistenți la medicamente sunt într-o stare de supraîncărcare de volum și s-a dovedit că au o deplasare mai mare a lichidului rostral peste noapte de la picioare, care este puternic legată de severitatea IAH, în comparație cu pacienții hipertensivi controlați. [49] A existat o corelație semnificativă între concentrația plasmatică de aldosteron și severitatea AOS la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente în comparație cu indivizii normotensivi sau hipertensivi controlați, ceea ce indică rolul retenției de lichid mediată de aldosteron în patogeneza hipertensiunii arteriale rezistente la medicamente. [50] Această observație este susținută și de o reducere semnificativă a IAH (39,8 ± 19,5 față de 22,0 ± 6,8 evenimente/oră; p < 0,05), indicele hipoxic (13,6 ± 10,8 față de 6,7 ± 6,6 evenimente/oră; p < 0,05), greutate, clinică

și TA ambulatorie la pacienții cu hipertensiune rezistentă la medicamente cu adaos de antagonist al receptorilor de aldosteron timp de 8 săptămâni. [51]

TRATAMENT

Unul dintre motivele principale pentru tratarea OSA este somnolența excesivă în timpul zilei. Cu toate acestea, nu există nicio corelație între somnolența diurnă auto-raportată măsurată prin Scorul Epworth de somnolență și severitatea apneei în somn. [52] Rezultatele urmăririi pe 18 ani a Wisconsin Sleep Cohort au arătat că respirația tulburată de somn este asociată cu o mortalitate crescută, indiferent de simptomele de somnolență. Există o mortalitate de toate cauzele și o mortalitate cardiovasculară uimitor de mare a pacienților cu tulburări respiratorii severe de somn netratate (AHI mai mare de 30), ceea ce sugerează că decizia de tratament nu ar trebui să fie condiționată de simptomele somnolenței diurne. [53]

Din punct de vedere istoric, opțiunile de tratament pentru OSA au inclus presiunea pozitivă a căilor respiratorii, aparatul oral, chirurgia căilor respiratorii superioare, terapia pozițională și măsurile conservatoare, inclusiv pierderea în greutate. Modalitățile terapeutice emergente includ stimularea căilor aeriene superioare și denervarea renală.

Modul în care aceste diferite opțiuni terapeutice pentru OSA influențează controlul TA va fi revizuit mai târziu.

CPAP a fost raportată pentru prima dată ca o opțiune de tratament eficientă pentru OSA în 1981. [54] Funcționează prin prevenirea prăbușirii peretelui căilor respiratorii faringiene printr-o presiune transmurală faringiană pozitivă . Mai multe studii clinice care evaluează impactul CPAP asupra TA la pacienții cu OSA au dat rezultate mixte. Aceste constatări variabile sunt probabil ca rezultat al variației caracteristicilor populației de pacienți studiate. Unele dintre aceste studii au inclus pacienți normotensivi sau hipertensivi bine controlați, care ar putea să fi subestimat rolul CPAP în îmbunătățirea TA la pacienții cu SAOS. În plus, obiectivul final al TA măsurat în fiecare dintre aceste studii clinice a fost, de asemenea, diferit. După cum sa menționat anterior, activitatea simpatică de vârf și creșterea TA apar la sfârșitul evenimentelor apneice în timpul somnului. [42] Această hipertensiune ciclică nocturnă pare a fi un obiectiv rezonabil pentru a monitoriza impactul CPAP asupra TA, dar nu a fost utilizată în majoritatea studiilor clinice.

Somers și colab . [42] a demonstrat reducerea mediei și maxime a activității nervoase simpatice în timpul somnului cu aplicarea CPAP la patru subiecți cu OSA moderată până la severă. Creșterile medii și maxime ale TA au fost de asemenea atenuate la acești subiecți cu CPAP (Fig. 16.11).

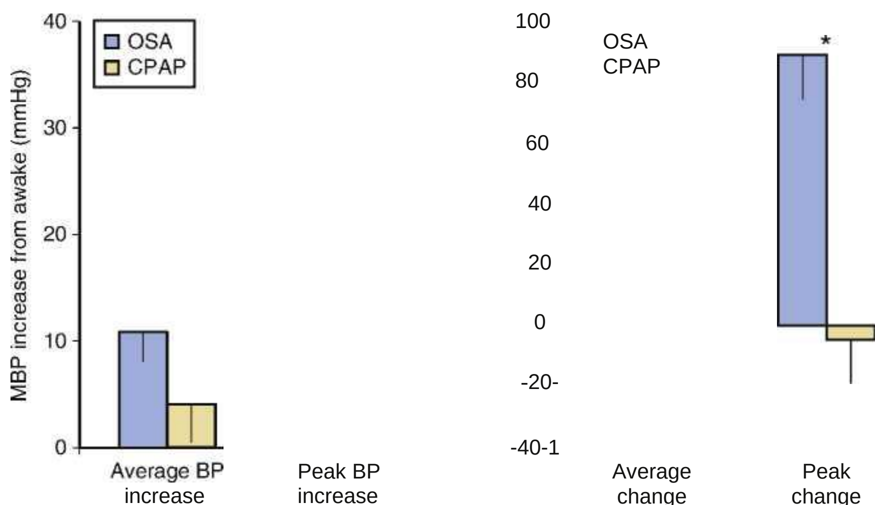


FIG.16.11 Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on blood pressure (BP) and sympathetic activity. Bar graphs comparing changes in average and peak BP and sympathetic activity in four participants with OSA during sleep (with correction for sleep stage) as compared to measurements when awake. *Blue bars* indicate untreated OSA (control condition) and *gold bars* indicate CPAP (treatment condition). *(Reused with permission from Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.* J Clin Invest. *1995;96:1897-904.)*

Studiile randomizate care evaluează efectul CPAP asupra parametrilor TA la pacienții hipertensivi nedormiți cu SAOS au arătat o îmbunătățire minimă, dacă nu există, a TA cu terapia CPAP . Robinson et al [55] nu a găsit nicio modificare semnificativă a TA medie pe 24 de ore cu 4 săptămâni de tratament CPAP, în timp ce rezultatele grupului de somn și respirație spaniolă au arătat o scădere minimă, dar semnificativă statistic, a TA în timpul zilei la birou după 1 an de utilizare a CPAP. (tensiunea arterială sistolică cu 1,89 mm Hg, p = 0,0654, tensiunea arterială diastolică cu 2,19 mm Hg, p = 0,0008) [56] Grupul spaniol de somn și respirație nu a găsit nicio reducere semnificativă statistic a incidenței hipertensiunii arteriale sau a evenimentelor cardiovasculare la 4 ani de tratament CPAP la pacienții nesomnoși cu SAOS. Rata de incidență a hipertensiunii arteriale sau a evenimentelor cardiovasculare a fost de 9,20 la 100 persoane-ani (interval de încredere [IC] 95%, 7,36 până la 11,04) în grupul CPAP și 11,02 la 100 persoane-ani (IC 95%, 8,96 până la 13,08) în grupul de control. [57]

Terapia CPAP la pacienții cu SAOS moderat până la sever a fost asociată cu o reducere semnificativă a TA. Becker și colab [58] a arătat o reducere medie a tensiunii arteriale de 10 mm Hg, în timp ce grupul Spaniol Somn și Respirație a arătat o reducere mică, dar semnificativă statistic, a tensiunii arteriale medii de 24 de ore cu 1,5 mm Hg (IC 95%: 0,4 până la 2,7 p = 0,01) în grupul CPAP. [59]

Terapia CPAP la pacientul hipertensiv rezistent la medicamente cu SAOS moderat până la sever a dus la o reducere a TA la 24 de ore după 3 luni de CPAP în comparație cu tratamentul medical în monoterapie. [60]

Un studiu publicat recent care compară impactul CPAP asupra TA la pacienții hipertensivi rezistenți și nerezistenți cu SAOS a arătat o îmbunătățire comparabilă a TA sistolice, TA diastolică și presiunea arterială medie după inițierea CPAP în ambele grupuri. [14]

Pe baza acestor constatări, se poate concluziona că tratamentul OSA moderat până la sever prin CPAP poate scădea TA la pacienții hipertensivi. Literatura actuală sugerează că amploarea îmbunătățirii TA, în special la pacienții hipertensivi cu SAOS nedormiți, este, în cel mai bun caz, minimă.

Deși hipoxemia intermitentă atribuită AOS a fost considerată un factor important în patogeneza complicațiilor cardiovasculare, utilizarea oxigenului pentru tratarea AOS a continuat să fie o zonă de controversă. Procesul Heart BEAT [61] au evaluat efectele oxigenului suplimentar nocturn și ale CPAP asupra markerilor de risc cardiovascular. La pacienții cu boli cardiovasculare sau cu factori de risc cardiovascular multipli , tratamentul apneei obstructive de somn cu CPAP, dar nu cu oxigen suplimentar nocturn, a dus la o reducere semnificativă a tensiunii arteriale.

Deoarece obezitatea este implicată în patogeneza ambelor OSA [2] și hipertensiune arterială, [62] pierderea în greutate poate fi o opțiune terapeutică atractivă pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu clinic randomizat care a comparat efectele CPAP, pierderea în greutate sau ambele la adulții cu obezitate (IMC ≥ 30), apnee obstructivă de somn moderată până la severă (AHI ≥ 15) și nivelul seric al proteinei C reactive (CRP) mai mare de 1,0 mg per litru. Respectarea unui regim de scădere în greutate și CPAP a dus la reduceri progresive ale tensiunii arteriale în comparație cu oricare dintre intervenții în monoterapie (reducerea tensiunii arteriale sistolice la 24 de săptămâni în grupul cu intervenție combinată de 14,1 mm Hg față de grupul cu scădere în greutate de 6,8 mm Hg față de grupul CPAP de 3,0 mm Hg). [63]

Deși CPAP este cel mai utilizat tratament pentru OSA, este adesea greoaie pentru pacienți, ceea ce face ca complianța să fie suboptimă. [64] Acest lucru face ca terapia cu aparate orale (OA) o opțiune de tratament alternativă atractivă. Modul în care tratamentul OSA cu OA afectează rezultatele cardiovascolare, inclusiv hipertensiunea arterială, este o considerație importantă . Există puține studii clinice randomizate bine concepute care să evalueze impactul OA asupra hipertensiunii arteriale. Majoritatea datelor provin din studii observaționale mici, nerandomizate.

Un studiu observațional prospectiv din Canada, care a inclus 11 pacienți cu OSA care au primit OA, a avut scăderi semnificative ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) și ale presiunii arteriale medii - (PAM) pentru perioadele de 20 de ore și ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), DBP și MAP în timpul somnului. Este de remarcat faptul că aceste rezultate au fost observate după ce indicele de tulburări respiratorii (RDI) după titrare a scăzut semnificativ de la o medie de 24,7 la 6,1. [65] Într-un alt studiu observațional al lui Andren și colab [66] OA a condus la reduceri semnificative ale TA de la valoarea inițială la 3 luni (p < 0,001). Aceste modificări ale TA au fost susținute la 3 ani de urmărire atât în TA sistolică de -15,4 ± 18,7 mm Hg, cât și în TA diastolică de -10,3 ± 10,0 mm Hg.

Un studiu clinic randomizat pe 72 de pacienți cu AOS și hipertensiune arterială alocați unei intervenții fie cu OA cu avansare mandibulară (grup activ) fie cu OA fără avansare (grup de control), a arătat o tendință modestă de efect asupra reducerii TA. O tendință mai puternică către un efect de tratament a fost observată după excluderea pacienților cu TA ambulatorie inițială normală. Excluderea suplimentară a pacienților cu AHI inițial 15 sau mai mic a arătat un efect semnificativ al tratamentului. [67] Un studiu publicat recent pentru a evalua efectul terapiei cu OA asupra reducerii TA la pacienții japonezi cu SAOS ușoară până la moderată a arătat o reducere a TA sistolică și diastolică la toți pacienții tratați cu OA timp de 8 până la 12 săptămâni. Interesant este că efectul antihipertensiv a fost mai mare la pacienții cu OSA a căror TA a fost mai mare înainte de a primi terapia OA. [68]

Pe baza rezultatelor acestor studii, se poate concluziona că OA duce la o reducere semnificativă, deși modestă, a TA la pacienții hipertensivi cu OSA.

Chirurgia căilor aeriene superioare poate fi luată în considerare la un grup foarte selectat de pacienți cu SAOS. Din cunoștințele noastre, nu există date disponibile cu privire la impactul intervenției chirurgicale a căilor aeriene superioare, altele decât traheostomia, asupra hipertensiunii arteriale la pacienții cu SAOS.

Având în vedere îngrijorarea pentru creșterea activității nervului simpatic renal care duce la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, denervarea renală poate fi o potențială opțiune terapeutică. Studiul SYMPLICITY HTN-3 a fost un studiu mare prospectiv, randomizat , orb, controlat simulator al denervației renale pentru tratamentul hipertensiunii necontrolate, rezistente la tratament . Într-o analiză post-hoc, au fost analizate efectele denervației renale versus controlul simulat asupra TA sistolică de birou și ambulatorie la pacienții cu și fără AOS. Comparativ cu controlul simulat, denervarea renală a redus TA sistolică la 6 luni la subiecții cu AOS (-17,0 ± 22,4 versus -6,3 ± 26,1 mm Hg, p = 0,01), dar nu la subiecții fără AOS (-14,7 ± 24,4 ± 13,4 mm Hg, p = 0,01) 0,64). La cei cu SAOS, denervarea renală a fost, de asemenea, asociată cu o reducere a maximului (-4,8 ± 21,8 față de 4,5 ± 24,6 mm Hg, p = 0,03) și a vârfului mediu (-5,6 ± 20,4 față de 3,2 ± 22,4 mm Hg, p = 0,02 BP noaptea). [47]

REZUMAT

OSA este prezentă la aproximativ o treime dintre persoanele cu hipertensiune arterială. Prevalența AOS este mai mare de 60% la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente. Diferite modificări fiziologice sunt provocate de episoadele de apnee care favorizează dezvoltarea sau progresia hipertensiunii arteriale. Fiecare episod de apnee duce la hipoxie și hipercapnie care declanșează sistemul simpatic, ducând la rândul său la o creștere a tonusului vascular periferic și a frecvenței cardiace. Stimularea nervului simpatic renal duce la retenția de sodiu și apă. De asemenea, hipoxia afectează vasodilatația dependentă de NO care duce la hipertensiune arterială. Deplasarea rostrală nocturnă a lichidului de la extremitățile inferioare la căile respiratorii superioare duce la îngustarea căilor respiratorii cu o șansă crescută de închidere a căilor respiratorii în timpul somnului. Studiile clinice au arătat o îmbunătățire variabilă a TA odată cu inițierea CPAP pentru OSA. Această variabilitate ar putea

să fie legate de diferențele în populația de pacienți studiată cu factori de confuzie. O altă posibilă explicație este că nu folosim instrumente suficient de sensibile pentru a detecta impactul schimbării. Cele mai multe dintre studii arată un anumit grad de îmbunătățire în cohorta cu apnee în somn moderată până la severă. Aparatul oral este o opțiune terapeutică alternativă pentru OSA, dar studiile clinice robuste din punct de vedere metodologic lipsesc pentru a evalua impactul aparatului oral asupra hipertensiunii . Reduceri modeste ale TA sunt observate cu utilizarea OA la persoanele hipertensive cu SAOS. Chirurgia căilor aeriene superioare nu este o alegere terapeutică utilizată în mod obișnuit pentru AOS și nu există studii clinice care să evalueze impactul acesteia asupra hipertensiunii arteriale, altele decât traheostomia. Denervarea renală pare a fi o opțiune terapeutică promițătoare într-un grup foarte selectat de pacienți hipertensivi necontrolați rezistenți la tratament cu SAOS.

DIRECȚII VITORIALE

Există o variabilitate semnificativă în răspunsul la tratament în rândul pacienților cu SAOS. În prezent, nu există instrumente disponibile pentru a identifica pacienții care vor răspunde la o anumită opțiune terapeutică. Identificarea unui biomarker specific care poate prezice în mod fiabil un răspuns terapeutic favorabil ar fi o evoluție interesantă și mult așteptată în domeniul medicinei somnului.

Acizii microribonucleici (miARN) sunt identificați ca o clasă de ARN-uri necodificatoare care reglează expresia genelor și pot juca un rol important în obținerea unui răspuns biologic în endotipurile OSA selectate.

Sanchez-de-la-Torre et al [69] a identificat un grup de trei miARN-uri plasmatice asociate funcțional cu sistemul cardio-vascular, care au prezis un răspuns favorabil al tensiunii arteriale la tratamentul CPAP la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente și OSA. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că tratamentul CPAP aderent este asociat cu modificări ale miARN-urilor circulante legate de sistemul cardiovascular, care pot modifica riscul de a dezvolta boli cardiovasculare la acești pacienți.

Sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu pentru a identifica profiluri suplimentare de miARN și pentru a evalua alte rezultate de interes în tratamentul OSA. De asemenea, ar fi interesant să se examineze modificările acestor profiluri de biomarkeri cu utilizarea concomitentă a CPAP și a claselor specifice de medicamente antihipertensive.

În plus față de răspunsul simptomatic, îmbunătățirea indicilor TA a fost principalul obiectiv în tratarea persoanelor cu SAOS și hipertensiune arterială. Modificarea nivelului TA la acești pacienți se traduce printr-un risc favorabil de boală cardiovasculară pe termen lung? Acest lucru nu a fost încă răspuns.

Referințe

1. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodinamica în apneea indusă de somn. Studii în timpul stării de veghe și somn. *Ann Intern Med.* 1976;85:714-719.
2. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Apneea obstructivă în somn la adulți. *Lancet.* 2014;383:736-747.
3. Punjabi NM. Epidemiologia apneei obstructive de somn la adulți. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:136-143.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Creșterea prevalenței respirației tulburări de somn la adulți. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-1014.
5. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalența apneei în somn și sforăitul la bărbații hipertensivi: un studiu bazat pe populație. *Torace.* 2002;57:602-607.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Studiu prospectiv al asocierii dintre respirația tulburată de somn și hipertensiune arterială. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-1384.
7. Nieto FJ, Young TB, Lind BK și colab. Asocierea tulburărilor de respirație în somn, a apneei în somn și a hipertensiunii arteriale într-un studiu amplu bazat pe comunitate. Studiu privind sănătatea inimii în somn. *JAMA.* 2000;283:1829-1836.
8. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, et al. Apnee obstructivă de somn în timpul somnului REM și hipertensiune arterială. rezultatele cohortei de somn Wisconsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1158-1167.
9. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Studiu prospectiv al tulburărilor de respirație în somn și al hipertensiunii arteriale: Studiul privind sănătatea inimii în somn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:1159-1164.
10. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Apneea obstructivă în somn și hipertensiune arterială sistemică: studiu longitudinal în populația generală: Cohorta de somn Vitoria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1299-1304.
11. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. Prevalența ridicată a apneei de somn nerecunoscute în hipertensiunea rezistentă la medicamente. *J Hipertens.* 2001;19:2271-2277.
12. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Apneea obstructivă în somn: cea mai frecventă cauză secundară a hipertensiunii arteriale asociată cu hipertensiunea rezistentă. *Hipertensiune arterială.* 2011;58:811-817.
13. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Hipertensiune arterială refractară și apnee în somn: efectul CPAP asupra tensiunii arteriale și baroreflexului. *Eur Respir J.* 2003;21:241-247.
14. Walia HK, Griffith SD, Foldvary-Schaefer N, și colab. Efectul longitudinal al CPAP asupra TA în hipertensiunea rezistentă și nerezistentă într-o cohortă mare de clinici. *Piept.* 2016;149: 747-755.
15. Kobayashi I, Perry A, Rhymer J, și colab. Coactivarea inspiratorie a genioglosului mărește spațiul retroglos la oamenii laringectomizați. *J Appl Physiol.* (1985) 1996;80:1595-1604.
16. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Patogenia ocluziei căilor aeriene superioare în timpul somnului. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44:931-938.
17. Van de Graaff WB. Tracțiunea toracală pe trahee: mecanisme și magnitudine. *J Appl Physiol.* (1985) 1991;70:1328-1336.
18. StanchinaML, Malhotra A, Fogel RB, et al. Influența volumului pulmonar asupra mecanicii faringiene , colapsibilității și activării mușchilor genioglos în timpul somnului. *Dormi.* 2003;26:851-856.
19. Horner RL, Innes JA, Morrell MJ, Shea SA, Guz A. Efectul somnului asupra activării musculare reflex genio-gloss prin stimuli de presiune negativă a căilor respiratorii la om. *J Physiol.* 1994;476:141-151.
20. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Indicații histologice ale bolii progresive a sforăitorilor într-un mușchi al căilor respiratorii superioare. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:586-593.
21. McSharry D, O'Connor C, McNicholas T, et al. Oboseala genioglosului în apneea obstructivă de somn. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;183:59-66.
22. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Anatomia căilor respiratorii superioare și a țesuturilor moi la subiecții normali și la pacienții cu tulburări de respirație în somn. Semnificația pereților faringieni laterali. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1673-1689.
23. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, Bleecker ER. Tomografia computerizată în apneea obstructivă de somn. Corelația dimensiunii căilor respiratorii cu fiziologia în timpul somnului și stării de veghe. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:221-226.
24. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Controlul ventilației și anatomia căilor respiratorii în apneea obstructivă de somn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1225-1232.
25. Hanly PJ, Pierratos A. Îmbunătățirea apneei de somn la pacienții cu insuficiență renală cronică care fac hemodializă nocturnă. *N Engl J Med.* 2001;344:102-107.
26. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Schimbarea fluidului rostral nocturn: un concept unificator pentru patogeneza apneei obstructive și centrale de somn la bărbații cu insuficiență cardiacă. *Circulație.* 2010;121:1598-1605.
27. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identificarea factorilor de risc anatomici ai căilor respiratorii superioare pentru apneea obstructivă în somn cu imagistica prin rezonanță magnetică volumetrică. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:522-530.
28. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, et al. Predispoziția masculină la colapsul faringian: importanța lungimii căilor respiratorii. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1388-1395.
29. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Țesuturile moi ale gâtului și distribuția grăsimii: comparație între bărbați și femei normali prin imagistica prin rezonanță magnetică. *Torace.* 1999;54:323-328.
30. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Influența îmbătrânirii asupra anatomiei și fiziologiei faringiene : predispoziția la colapsul faringian. *Am J Med.* 2006;119:72:e9-e14.
31. Floras JS. Hipertensiune arterială și apnee în somn. *Can J Cardiol.* 2015;31:889-897.
32. Kasai T, Bradley TD. Apneea obstructivă în somn și insuficiența cardiacă: implicații fiziopatologice și terapeutice. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:119-127.
33. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD. Efecte diferite ale apneei obstructive și centrale ale somnului asupra volumului vascular la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:433-438.
34. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Sindromul de apnee obstructivă în somn afectează funcția diastolică a ventriculului stâng: efectele presiunii nazale continue pozitive a căilor respiratorii la bărbați. *Circulație.* 2005;112:375-383.
35. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Morfologia ventriculului stâng și funcția sistemică în respirația tulburată de somn: Studiul privind sănătatea inimii în somn. *Circulație.* 2008;117:2599-2607.
36. Usui K, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Ryan CM, Bradley TD. Adaptări structurale ventriculare stângi la apneea obstructivă în somn în cardiomiopatia dilatativă. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1170-1175.
37. Abboud F, Kumar R. Apnee obstructivă în somn și perspectivă asupra mecanismelor de hiperactivitate simpatică. *J Clin Invest.* 2014;124:1454-1457.
38. Savransky V, Nanayakkara A, Li J și colab. Hipoxia intermitentă cronică induce roza aterosclei. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1290-1297.
39. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Relaxare vasculară atenuată dependentă de endoteliu la pacienții cu apnee în somn. *J Hipertens.* 1996;14:577-584.
40. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, et al. Efectele CPAP asupra stresului oxidativ și eficienței nitraților în apneea în somn: un studiu randomizat. *Torace.* 2009;64:581-586.
41. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Efectele presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra semnelor precoce de ateroscleroză în apneea obstructivă de somn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:706-712.
42. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Mecanisme neuronale simpatice în apneea obstructivă de somn. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
43. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Activitatea nervilor simpatici musculari în timpul stării de veghe la pacienții cu insuficiență cardiacă cu și fără apnee în somn. *Hipertensiune arterială.* 2005;46:1327-1332.
44. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Relația TA sistolică cu apneea obstructivă de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Piept.* 2003;123:1536-1543.
45. Seif F, Patel SR, Walia HK, et al. Apneea obstructivă în somn și indici hemodimici diurni nedipping la pacienții cu risc cardiovascular crescut. *J Hipertens.* 2014;32:267-275.
46. DiBona GF. Fiziologia în perspectivă: înțelepciunea corpului. Controlul neuronal al rinichilor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R633-R641.
47. Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. Impactul denervației renale asupra pacienților cu apnee obstructivă în somn și hipertensiune arterială rezistentă - informații din studiul SYMPLICITY HTN-3. *Circ J.* 2016;80:1404-1412.
48. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Inflamație vasculară în obezitate și apnee în somn. *Circulație.* 2010;121:1014-1021.
49. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relația dintre schimbarea fluidului rostral peste noapte și apneea obstructivă de somn în hipertensiunea rezistentă la medicamente. *Hipertensiune arterială.* 2010;56:1077-1082.
50. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Aldosteronul plasmatic este legat de severitatea apneei obstructive de somn la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Piept.* 2007;131:453-459.
51. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactona reduce severitatea apneei obstructive de somn la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: un raport preliminar. *J Hum Hipertens.* 2010;24:532-537.

52. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ, Jr. Insomnie comorbidă și apnee obstructivă în somn: provocări pentru practica clinică și cercetare. *J Clin Sleep Med.* 2010;6:196-204.
53. Young T, Finn L, Peppard PE și colab. Tulburări de respirație în somn și mortalitate: urmărirea pe 18 ani a cohortei de somn din Wisconsin. *Dormi.* 2008;31:1071-1078.
54. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Inversarea apneei obstructive de somn prin presiunea continuă a căilor respiratorii pozitive aplicată prin narine. *Lancet.* 1981;1:862-865.
55. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Tensiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii nu reduce tensiunea arterială la pacienții hipertensivi cu SAOS nedormiți. *Eur Respir J.* 2006;27:1229-1235.
56. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, et al. Efectul pe termen lung al presiunii pozitive continue pe căile aeriene la pacienții hipertensivi cu apnee în somn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:718-726.
57. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Efectul presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra incidenței hipertensiunii arteriale și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții nesomnoși cu apnee obstructivă în somn: un studiu controlat randomizat. *JAMA.* 2012;307:2161-2168.
58. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Efectul tratamentului cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii nazale asupra tensiunii arteriale la pacienții cu apnee obstructivă în somn. *Circulație.* 2003;107:68-73.
59. Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii ca tratament pentru hipertensiunea sistemică la persoanele cu apnee obstructivă în somn: studiu controlat randomizat. *BMJ.* 2010;341:c5991.
60. Lozano L, Tovar JL, Sampol G și colab. Tratamentul continuu cu presiune pozitivă a căilor respiratorii la pacienții cu apnee de somn cu hipertensiune arterială rezistentă: un studiu randomizat, controlat. *J Hipertens.* 2010;28:2161-2168.
61. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxigen în apneea obstructivă de somn. *N Engl J Med.* 2014;370:2276-2285.
62. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Compartimentele țesutului adipos abdominal visceral și subcutanat: asociere cu factorii de risc metabolici în studiul Framingham Heart Study. *Circulație.* 2007;116:39-48.
63. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, pierderea în greutate sau ambele pentru apneea obstructivă în somn. *N Engl J Med.* 2014;370:2265-2275.
64. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, et al. Factori predictivi ai complianței pe termen lung cu tratamentul nazal cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în sindromul de apnee în somn. *Piept.* 1994;105:429-433.
65. Otsuka R, Ribeiro de Almeida F, Lowe AA, Linden W, Ryan F. Efectul terapiei cu aparate orale asupra tensiunii arteriale la pacienții cu apnee obstructivă de somn. *Respirația de somn.* 2006;10:29-36.
66. Andren A, Sjoquist M, Tegelberg A. Efecte asupra tensiunii arteriale după tratamentul apneei obstructive de somn cu un aparat de avansare mandibulară - o urmărire de trei ani. *J Oral Rehabil.* 2009;36:719-725.
67. Andren A, Hedberg P, Walker-Engstrom ML, Wahlen P, Tegelberg A. Efectele tratamentului cu aparat oral asupra tensiunii arteriale de 24 de ore la pacienții cu apnee obstructivă în somn și hipertensiune arterială: un studiu clinic randomizat. *Respirația de somn.* 2013;17:705-712.
68. Sekizuka H, Osada N, Akashi YJ. Efectul terapiei cu aparate orale asupra tensiunii arteriale la pacienții japonezi cu apnee obstructivă în somn. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38: 404-408.
69. Sanchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sanchez-de-la-Torre A, et al. Medicina de precizie la pacientii cu hipertensiune arteriala rezistenta si apnee obstructiva in somn: raspunsul tensiunii arteriale la tratamentul continuu cu presiune pozitiva a cailor respiratorii. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1023-1032.

17 Hipertensiunea arterială la copii: diagnostic și tratament



Coral D. Hanevold și Joseph T. Flynn

În ultimul deceniu, a existat un interes din ce în ce mai mare pentru hipertensiunea arterială din copilărie și o mai mare recunoaștere a faptului că bolile cardiovasculare la adulți își au originea în copilărie. A alimentat acest interes a fost epidemia de obezitate infantilă, care a dus la o creștere a prevalenței hipertensiunii arteriale și a consecințelor acesteia la tineri. Acest capitol va discuta unele dintre tendințele recente în hipertensiunea pediatrică, cu accent pe importanța identificării și tratării corecte a copiilor și adolescenților hipertensivi. Diferențele importante în ghidurile de practică clinică pentru hipertensiune arterială la adulți și copii vor fi evidențiate atunci când este cazul. Subiecte speciale selectate în hipertensiunea arterială în copilărie, inclusiv hipertensiunea la copiii cu boală renală cronică și managementul hipertensiunii arteriale acute severe vor fi revizuite pe scurt.

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII LA COPII SI ADOLESCENTI

Studiile recente de screening și anchetele populației au oferit informații actualizate cu privire la prevalența tensiunii arteriale crescute (TA) la tineri. Când al patrulea raport [1] Sunt utilizate punctele de reducere a TA și sunt incluse datele de la trei vizite de screening, există o prevalență constantă de aproximativ 3% până la 4% pentru hipertensiune arterială și 7% până la 15% pentru prehipertensiune arterială (a se vedea secțiunea următoare pentru definiții). [2-4]

Datele din sondaje naționale, cum ar fi National Health and Examination Survey din Statele Unite, au demonstrat o creștere a prevalenței atât a prehipertensiunii, cât și a hipertensiunii în ultimii ani la grupa de vârstă pediatrică. [5] Deși există unele dezacorduri în literatură, majoritatea experților atribuie această creștere prevalenței semnificativ mai mari a obezității infantile care s-a dezvoltat în ultimele decenii. [5,6] Într-adevăr, o examinare recentă a TA și a nivelurilor de lipide la copiii din Statele Unite a arătat clar că prevalența TA crescută a fost mai mare la copiii supraponderali și obezi decât la populația în ansamblu. [7] Acest lucru a fost demonstrat și în studiile de screening efectuate în școli, atât în Statele Unite, cât și în străinătate. [8-9] Mecanismele potențiale pentru acest fenomen depășesc domeniul de aplicare al acestui capitol, dar au fost revizuite recent. [6] Deoarece prevalența obezității infantile pare să se fi stabilizat în cele mai recente date de la Centers for Disease Control and Prevention, există speranță că prevalența hipertensiunii arteriale infantile se poate stabiliza , cel puțin în Statele Unite.

DEFINIȚIA HIPERTENSIUNII ÎN COPILĂRIE

Definirea hipertensiunii arteriale la copii este o provocare deoarece nu există date privind rezultatele care să susțină un anumit nivel, cum ar fi 140/90 utilizat pe scară largă pentru adulți (Tabelul 17.1) . [10] În plus, TA crește odată cu vârsta și cu creșterea liniară și, prin urmare, valoarea absolută care definește o TA crescută va diferi foarte mult pe măsură ce copilul devine un adult tânăr. Ca urmare, definiția este

pe baza analizei statistice a datelor normative obținute din lecturi la peste 60.000 de copii și adolescenți din SUA. [1] Din această analiză au fost generate tabele care afișează percentilele 50, 90, 95 și 99 în funcție de vârstă, sex și percentila de înălțime (a se vedea tabelele 17.2 și 17.3). Prehipertensiunea și hipertensiunea arterială sunt definite așa cum este menționat în Tabelul 17.1 . Diagnosticul de hipertensiune arterială se pune atunci când TA medie este mai mare sau egală cu percentila 95 în 3 sau mai multe ocazii. [1] Utilizarea percentilelor de înălțime poate fi problematică pentru unii furnizori; prin urmare, au fost create tabele simplificate care definesc percentilele TA pe baza înălțimii absolute și nu a percentilei înălțimii și sunt disponibile prin intermediul Asociației Internaționale de Hipertensiune Pediatrică (http://d706084.u55.profitability.net/wp-core/wp-content/uploads/BPLimitsChart0112.pdf) . Clasificarea TA crescută în stadiile 1 și 2 este explicată în Tabelul 17.1 , care compară definițiile pediatrice cu definițiile corespunzătoare pentru stadiile hipertensiunii la adulți.

Grupul de lucru al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială și Societatea Europeană de Hipertensiune recomandă documentarea presiunilor crescute la trei vizite înainte de a pune diagnosticul de hipertensiune arterială la copii și adolescenți. [1,11] Valoarea obținerii de citiri de trei ori înainte de a clasifica un copil ca hipertensiv a fost observată pentru prima dată în anii 1970 și a fost confirmată în studii mai recente. [12,13] De exemplu, într-un screening la școală , folosind orientările Grupului de lucru pentru educație pentru hipertensiune arterială din 2004, McNiece și colab. au descoperit că prevalența tensiunii arteriale crescute a scăzut de la 9,4% la 3,2% la a treia vizită. [12] De asemenea, importanța obținerii mai multor citiri la fiecare întâlnire a fost verificată de investigatorii anteriori. [14,15] TA poate scădea odată cu măsurătorile ulterioare între stația de semne vitale și camera de examinare. [14] Presiunea se îmbunătățește ca urmare a reducerii anxietății cu citiri repetate și regresie la medie. [1,14,15] Cu siguranță, la copiii simptomatici sau la cei cu creșterea marcată a TA, întârzierea menționată mai sus în inițierea unei evaluări și tratament în așteptarea verificării la vizite multiple nu ar fi adecvată . Acest lucru este recunoscut în al patrulea raport, [1] ceea ce permite diagnosticul și tratamentul mai imediat la cei cu TA simptomatică sau sever crescută.

MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE

Măsurarea ocazională a tensiunii arteriale

Măsurarea precisă a TA este critică și poate fi o provocare . Punctele importante de luat în considerare includ: tipul de dispozitiv, manșeta adecvată și factorii de mediu/poziționali. Manometrele cu mercur au fost eliminate din practica clinică larg răspândită, dar citiri precise pot fi obținute cu dispozitive aneroide întreținute corespunzător. Citirile manuale ocazionale pot fi compromise de tehnica necorespunzătoare, tendința de a se rotunji

TABLE 17.1 Classification of Childhood Blood Pressure Compared With Adult Classification

BLOOD PRESSURE CLASSIFICATION	CHILDREN AND ADOLESCENTS UNDER 18 YEARS OF AGE[a]	ADULTS 18 YEARS OF AGEOR OLDER[b]
Normal	SBP and DBP <90th percentile	SBP <120 mm Hg and DBP <80 mm Hg
Prehypertension	SBP or DBP 90-95th percentile; or if BP is >120/80 even if <90th percentile	SBP 120-139 mm Hg or DBP 80-89 mm Hg
Stage 1 hypertension	SBP or DBP ≥95th to 99th percentile plus 5 mm Hg	SBP 140-159 mm Hg or DBP 90-99 mm Hg
Stage 2 hypertension	SBP or DBP >99th percentile plus 5 mm Hg	SBP ≥160 mm Hg or DBP ≥100 mm Hg

[a]Adapted from National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD 2005;*National Institute of Health publication* 05:5267.
[b]Adapted from Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
BP, Blood pressure; *DBP,* diastolic blood pressure; *SBP,* systolic blood pressure*; SNP,* systolic blood pressure.

citiri, incapacitatea de a permite odihnă adecvată înainte de măsurare și zgomot de fond. Ca și la adulți, K5 este utilizat pentru a determina citirea diastolică la copii. [1] Cititorul este îndrumat către o recenzie excelentă a tehnicii de măsurare ausculatorie pentru mai multe detalii. [16] Dispozitivele oscilometrice oferă comoditate, obiectivitate și sunt deosebit de utile la sugari. Cu toate acestea, monitoarele se umflă rapid la niveluri ridicate, ceea ce poate duce la disconfort și poate fi contraproductiv prin supărarea copiilor mici . Prima citire este aproape întotdeauna mai mare decât citirile ulterioare. Măsurarea poate fi dificilă sau imposibilă la copiii în mișcare sau necooperanți sau la cei cu aritmii. În cele din urmă, monitoarele oscilometrice de TA detectează oscilațiile arterei în timpul umflarii manșetei, oscilațiile maxime apar la presiunea arterială medie. Valorile sistolice și diastolice sunt apoi calculate invers pe baza formulelor brevetate care variază între mașini. [17] Validarea acestor dispozitive la copii și adolescenți nu este universală și trebuie confirmată înainte de utilizare, în special la copiii mai mici. [18]

Societatea Americană de Hipertensiune și Societatea Internațională de Hipertensiune au indicat recent că citirile automate sunt preferate față de citirile manuale din cauza îngrijorărilor legate de inexactitatea citirilor auscultate. [19] Cu toate acestea, măsurătorile utilizate pentru generarea tabelelor TA pediatrice au fost obținute prin auscultare. [1] Mai multe studii la copii au demonstrat că măsurătorile oscilometrice tind să fie mai mari și nu se corelează bine cu citirile auscultate. [15,20-22] Astfel, pentru consecvență, se recomandă utilizarea continuă a citirilor auscultate obținute cu atenție în populația pediatrică pentru confirmarea hipertensiunii arteriale.

Mărimea manșetei este foarte importantă și nu poate fi evaluată pe baza etichetei producătorului. Lățimea vezicii urinare trebuie să acopere cel puțin 40% din circumferința brațului măsurată la jumătatea distanței dintre olecran și acromion. Lungimea vezicii urinare ar trebui să acopere 80% până la 100% din circumferința brațului, rezultând un raport între lățimea și lungimea vezicii urinare de 1:2. [1] Desemnările dimensiunilor brațului de pe manșetă pot fi înșelătoare, iar dimensiunea manșetei trebuie selectată în funcție de circumferința brațului. Găsirea unei manșete adecvate poate fi dificilă la sugari și la adolescenții obezi. Utilizarea manșetelor pentru încheietura mâinii și antebraț nu este - recomandată deoarece pragurile pediatrice se bazează pe citirile - obținute în partea superioară a brațului. Manșetele cu dimensiuni necorespunzătoare pot duce la citiri eronate, cea mai mare problemă fiind obținerea unor citiri fals ridicate dacă manșeta este prea mică.

În cele din urmă, BP ar trebui luate într-un mediu liniștit, după ce a lăsat pacientul să se odihnească timp de cel puțin 5 minute. Pacientul trebuie să fie așezat cu spatele sprijinit, picioarele pe podea și brațul poziționat astfel încât artera brahială să fie la nivelul inimii. Două până la trei citiri trebuie luate la aproximativ un minut între ele. Citirile trebuie obținute în ambele brațe. Presiunile din brațul drept pot fi mai mari decât cele din stânga la cei cu coarctație a aortei. Dacă citirile sunt similare, brațul drept trebuie folosit ulterior pentru consecvență. Presiunile pe picioare sunt obținute cel puțin o dată la copii pentru a exclude coarctarea

aorta sau sindromul midaortic. Măsurătorile trebuie obținute după ce pacientul a stat întins timp de 5 minute și sunt comparate cu citirile brațului în decubit dorsal. Măsurătorile la un picior și la brațul drept sunt suficiente. Presiunile la nivelul picioarelor depășesc de obicei presiunea brațului cu 10 mm Hg sau mai mult și dacă este mai mică decât presiunea brațului, trebuie luate în considerare anomaliile aortei . BP în picioare nu sunt de obicei considerate parte a evaluării decât dacă sunt raportate simptome ortostatice.

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale

Monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM) este din ce în ce mai recunoscută ca o procedură validă și valoroasă în evaluarea valorilor crescute ale TA la birou la copii. În Regatul Unit și Canada, ABPM este recomandată la toți adulții pentru a confirma diagnosticul de hipertensiune arterială. [23] O astfel de recomandare universală nu a fost făcută până în prezent pentru populația pediatrică. Cu toate acestea, mai multe studii au demonstrat beneficiile și economiile de costuri ale acestei proceduri ca mijloc de detectare a hipertensiunii de haină albă, evitând astfel necesitatea unei evaluări diagnostice extinse. [24,25] Hipertensiunea de haină albă este raportată la până la 46% dintre copiii și adolescenții investigați pentru hipertensiune arterială. [24,26,27] Deși măsurarea TA la domiciliu poate fi utilă în excluderea hipertensiunii de haină albă, ABPM oferă o evaluare mai completă a modelului TA pe parcursul zilei, deoarece obține citiri în timpul activităților de zi cu zi și în timpul somnului. [18,28,29] Probleme suplimentare cu măsurarea TA la domiciliu includ deficitul de date privind valorile normale la copii și lipsa validării consecvente a dispozitivelor în populația pediatrică. [18] Ca și în cazul citirilor ocazionale, pragurile care definesc hipertensiunea pe ABPM nu sunt limitate la un singur prag pentru perioadele de veghe și de somn ca la adulți. Ghidurile privind performanța și interpretarea ABPM în populația pediatrică au fost actualizate recent și includ percentilele 95 specifice înălțimii și sexului, împreună cu recomandări pentru interpretare. [30] Înregistrările sunt clasificate pe baza valorilor medii sistolice/diastolice și a sarcinii TA (procentul de citiri peste prag). Un studiu ABPM este clasificat ca demonstrând hipertensiune arterială susținută dacă presiunile medii sistolice și/sau diastolice sunt peste pragul. Dacă sarcinile TA sunt peste 50%, ABPM este clasificată în continuare ca prezentând hipertensiune ambulatorie severă. Un studiu ABPM este clasificat ca indicând prehipertensiune arterială dacă presiunile medii sistolice și/sau diastolice sunt sub prag, dar sarcinile de presiune sunt peste 25%. [30] După cum sa menționat mai sus în ceea ce privește monitoarele de acasă, există multe dispozitive ABPM pe piață, dar puține sunt de fapt validate în populația pediatrică; este important să investigați această problemă atunci când planificați furnizarea acestui serviciu. Deși ABPM a fost utilizat la copiii foarte mici, în general rezervăm această procedură copiilor cu vârsta de 7 ani în sus. După cum se arată în Fig. 17.1 , la Spitalul de Copii din Seattle folosim ABPM ca prim pas în evaluarea TA crescută pentru copiii cu vârsta de 7 ani sau mai mult. Doar cei cu

TABELUL 17.2 Nivelurile tensiunii arteriale la băieți în funcție de vârstă și percentila de înălțime

Vârstă (ani)	PERCENTILĂ A TENSIUNII ARTERIALE ↓	TENSIUNEA SISTOLICA (MM HG) ←PERCENTILĂ DE ÎNĂLȚIME →							TENSIUNEA DIASTOLĂ (MM HG) ← PERCENTILĂ DE ÎNĂLȚIE →						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77

	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Pentru a utiliza tabelul, trasați mai întâi înălțimea copilului pe o curbă standard de creștere (www.cdc.gov/growthcharts). Tensiunea arterială sistolica (TAS) și tensiunea arterială diastolică (TAD) măsurate ale copilului sunt comparate cu cifrele furnizate în tabel în funcție de percentila de vârstă și înălțime a copilului.

(Adaptat de la National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Al patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD 2005; National Institute of Health publicația *05:5267).*



TABELUL 17.3 Nivelurile tensiunii arteriale la fete în funcție de vârstă și percentila de înălțime

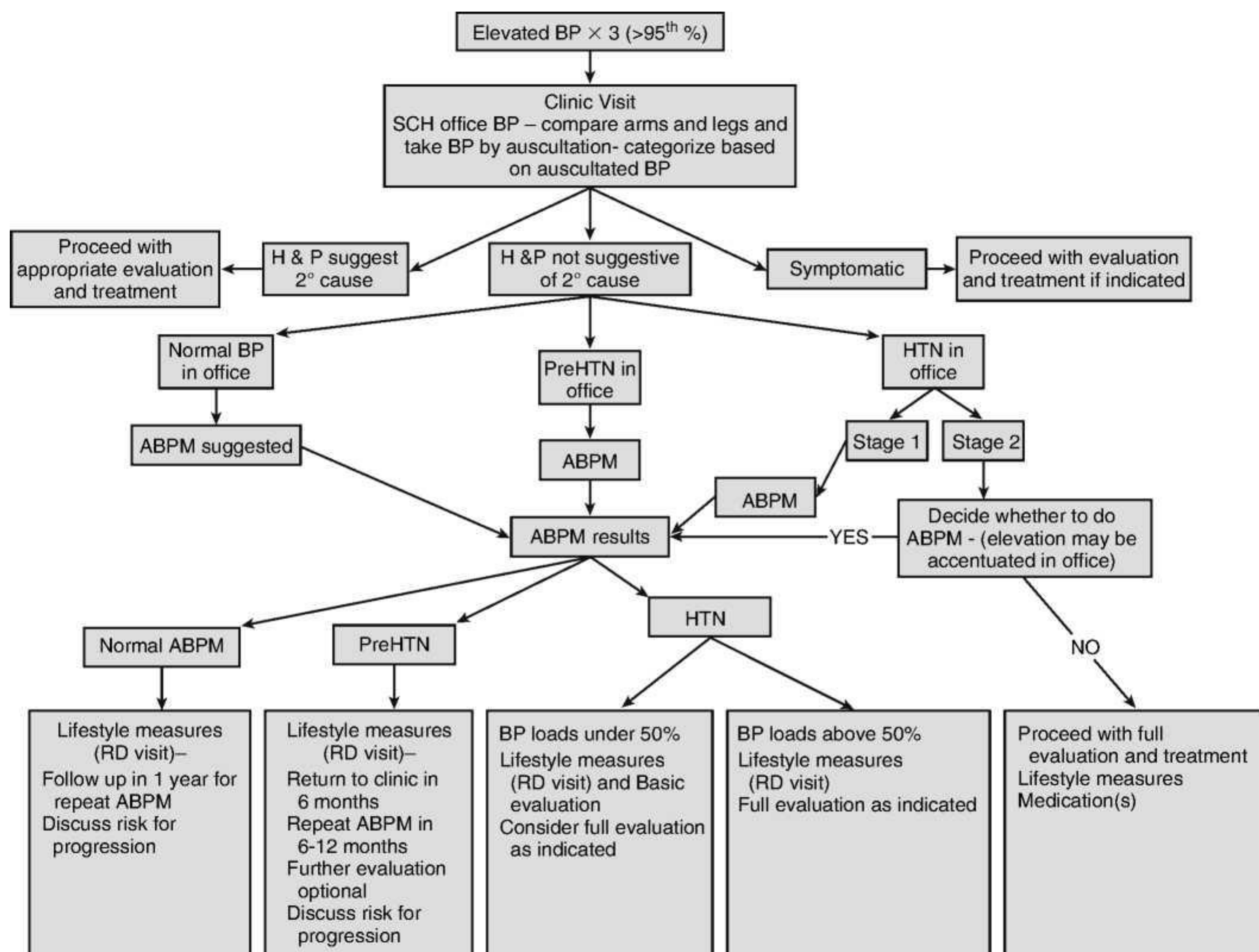
Vârstă (ani)	PERCENTILĂ A TENSIUNII ARTERIALE ↓	TENSIUNEA SISTOLICA (MM HG) ←PERCENTILĂ DE ÎNĂLȚIME →							TENSIUNEA DIASTOLĂ (MM HG) ← PERCENTILĂ DE ÎNĂLȚIE →						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75

	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Pentru a utiliza tabelul, trasați mai întâi înălțimea copilului pe o curbă standard de creștere (www.cdc.gov/growthcharts). Tensiunea arterială sistolica (TAS) și tensiunea arterială diastolică (TAD) măsurate ale copilului sunt comparate cu cifrele furnizate în tabel în funcție de percentila de vârstă și înălțime a copilului.

(De la National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Al patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD 2005; National Institute of Health publicația *05:5267.)*





SMOCHIN. 17.1 Algoritm sugerat pentru evaluarea în ambulatoriu a tensiunii arteriale (TA) crescute la copiii cu vârsta de 7 ani sau peste. Evaluare de baza: Electroliti, azot ureic din sange, creatinina, calciu, panou lipidic, analize de urina, ecocardiograma, ecografie renala. Dacă este supraponderal sau obez, adăugați glucoză a jeun. Luați în considerare studiul somnului dacă sunt obezi și preocupări pentru apnee obstructivă în somn. Evaluare completă: Dacă suspiciunea puternică de hipertensiune arterială secundară sau TA foarte mare, finalizați evaluarea de bază și luați în considerare alte teste enumerate în tabelul 17.6 asa cum este indicat.

hipertensiune arterială susținută pe ABPM sau hipertensiune confirmată în stadiul 2 la cabinet sunt supuse unei evaluări complete, așa cum se discută mai târziu. Pentru cei cu hipertensiune albă sau prehipertensiune arterială, se recomandă modificarea stilului de viață și repetarea ABPM într-un an.

CAUZE ALE HIPERTENSIEI LA TINERI

În mod tradițional, cea mai mare parte a hipertensiunii arteriale în grupa de vârstă pediatrică a fost considerată a fi secundară unei tulburări de bază. Acesta este cu siguranță cazul sugarilor, copiilor mici și copiilor de vârstă școlară mai mici. La copiii hipertensivi din aceste grupe de vârstă, boala renală, boala renovasculară și boala cardiacă vor fi adesea găsite după o evaluare diagnostică adecvată (vezi Tabelul 17.4). Acest lucru a fost demonstrat recent într-o analiză a subiecților înscriși în două studii privind medicamentele antihipertensive: 80% dintre copiii înscriși cu vârsta sub 6 ani au avut cauze secundare de hipertensiune arterială. [31] Prin urmare, hipertensiunea primară la copiii mici este considerată de obicei un diagnostic de excludere, iar astfel de copii justifică o evaluare diagnostică mai amplă (vezi mai jos).

La adolescenți, totuși, hipertensiunea arterială este cel mai probabil să fie de origine primară. Acest lucru a fost demonstrat în mod clar acum 2 decenii într-un studiu pe peste 1000 de copii hipertensivi evaluați la un spital de copii polonez. [32] În această serie, marea - majoritate a adolescenților cu creștere persistentă a TA nu au găsit o cauză subiacentă identificabilă. Chiar și mulți copii în vârstă

TABELUL 17.4 Diagnosticul diferențial al hipertensiunii arteriale în copilărie în funcție de vârstă

GRUPĂ DE VÂRĂ	CAUZE [a]
Nou-născuți	Tromboembolism legat de cateter ombilical Displazie bronhopulmonară Boală/malformații renale congenitale Tromboza venoasă renală Coartația aortică Medicamente
Sugari și copii mici	Boala parenchimului renal Boală/malformații renale congenitale Stenoza arterei renale Coartația aortică Cauze endocrine
Copii preadolescenti	Boală parenchimoasă renală Stenoza arterei renale Hipertensiune arterială primară Coartație aortică Cauze endocrine
Adolescenții	Hipertensiune arterială primară Boala parenchimului renal Stenoza arterei renale Indusa de substanta Coartația aortică Cauze endocrine

[a] Listat aproximativ în ordinea descrescătoare a frecvenței

între 6 și 12 cu hipertensiune arterială ușoară sunt susceptibili de a avea hipertensiune arterială primară. [31] Alte caracteristici clinice și demografice care susțin diagnosticul de hipertensiune arterială primară la copii și adolescenți includ obezitatea, lipsa simptomelor de hipertensiune arterială, antecedentele medicale neremarcabile și antecedentele familiale de hipertensiune arterială. [33,34] Este posibil ca tinerii hipertensivi cu aceste caracteristici să nu aibă nevoie de o evaluare la fel de amplă ca și copiii mai mici.

Pe de altă parte, hipertensiunea la nou-născuți ar trebui să fie întotdeauna considerată de origine secundară (Tabelul 17.4). Cele mai frecvente cauze ale hipertensiunii arteriale neonatale includ boala renovasculară (cel mai frecvent tromboembolism aortic sau renal legat de cateterizarea arterei ombilicale), boala parenchimală renală, displazia bronhopulmonară/boala pulmonară cronică și coarctația aortei toracice. Alte cauze potențiale de luat în considerare includ endocrinopatiile, tulburările genetice și complicațiile altor terapii, cum ar fi oxigenarea membranei extracorporale. [35,36] Astfel, atunci când hipertensiunea arterială este detectată la un nou-născut (sau sugar mai mare <1 an), este oportun să se efectueze un diagnostic extins. Pentru o discuție mai cuprinzătoare despre hipertensiunea neonatală/sugar, cititorul este încurajat să consulte alte referințe. [37]

EVALUAREA HIPERTENSIUNII LA COPII SI ADOLESCENTI

Amploarea evaluării hipertensiunii arteriale ar trebui să fie ghidată de mai mulți factori, inclusiv severitatea înălțării, vârsta, precum și constatările din istoric și fizic. O perlă veche, dar valabilă este că, cu cât copilul este mai mic și cu cât TA este mai mare, cu atât este mai probabil ca o cauză secundară să fie identificată. În plus, se poate adăuga că la copiii mici este datoria furnizorului să excludă o cauză secundară sau cel puțin să ia în considerare metodic posibile etiologii. În schimb, la un copil mai mare sau adolescent cu hipertensiune arterială ușoară, evaluarea poate fi limitată.

Istoric medical

Indicii din istorie pot dirija evaluarea inițială. Un istoric complet trebuie obținut indiferent de vârsta la prezentare. Întrebările cu privire la antecedentele medicale ar trebui să includă perioada neonatală cu atenție la nașterea prematură, nevoia de cateter de arteră ombilicală, greutatea la naștere, asfixia neonatală, episoadele de leziune renală acută și displazie bronhopulmonară. Greutatea scăzută la naștere, în special dacă este cuplată cu prematuritatea, a fost asociată cu un număr redus de nefroni și, potențial, un risc crescut de dezvoltare a hipertensiunii mai târziu în viață. [38-40] Dincolo de copilărie, antecedentele de neregularități urinare, infecții recurente ale tractului urinar, febră inexplicabilă, edem, artralgii, hematurie, erupții cutanate sau alte simptome sistemice ar putea sugera o boală parenchimoasă renală sau vasculită. Un istoric de traumatism renal, inclusiv din accidente de vehicule cu motor sau din sporturi fără contact, ar trebui considerat pertinent chiar dacă este îndepărtat, deoarece hipertensiunea posttraumatică apare mai frecvent la grupa de vârstă adolescentă și adultă tânără în comparație cu populația generală. [41] Cauzele endocrine ale hipertensiunii sunt mai puțin frecvente, dar pot fi luate în considerare la un copil cu dureri de cap, tremor, palpitații , transpirație în repaus, paloare sau înroșire episodică, pierdere neașteptată în greutate sau slăbiciune. Feocromocitoamele și alte tumori neuroendocrine sunt neobișnuite în copilărie, dar adesea prezintă hipertensiune susținută mai degrabă decât paroxistică . Istoricul medicației ar trebui să fie întotdeauna luat în considerare, în special la copiii aflați sub tratament pentru tulburare de deficit de atenție sau probleme de comportament/psihiatrice, deoarece unele dintre medicamentele utilizate pentru aceste indicații pot determina creșterea ușoară a TA sau creșterea rapidă în greutate. [42,43] Se recomandă întrebări specifice cu privire la utilizarea medicamentelor, deoarece pacienții ar putea să nu menționeze utilizarea pilulelor anticoncepționale și fără prescripție medicală.

medicamente precum decongestionantele și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. [44]

TABLE 17.5 **History and Physical Examination Findings Suggestive of Secondary Causes Of Hypertension**

Present in History	Suggests
Known UTI/UTI symptoms	Reflux nephropathy
Joint pains, rash, fever	Vasculitis, SLE
Acute onset of gross hematuria	Glomerulonephritis, renal thrombosis
Renal trauma	Renal infarct, RAS
Abdominal radiation	Radiation nephritis, RAS
Renal transplant	Transplant RAS
Precocious puberty	Adrenal disorder
Muscle cramping, constipation	Hyperaldosteronism
Excessive sweating, headache, pallor and/or flushing	Pheochromocytoma
Known illicit drug use	Drug-induced hypertension
Present on Examination	**Suggests**
BP >140/100 mm Hg at any age	Secondary hypertension
Leg BP < arm BP	Aortic coarctation
Poor growth, pallor	Chronic renal disease
Turner syndrome	Aortic coarctation
Café au lait spots	Renal artery stenosis
Delayed leg pulses	Aortic coarctation
Precocious puberty	Adrenal disorder
Bruits over upper abdomen	Renal artery stenosis
Edema	Renal disease
Excessive sweating	Pheochromocytoma
Excessive pigmentation	Adrenal disorder
Striae in a male	Drug-induced HTN

BP, Blood pressure; *HTN,* hypertension; *RAS,* renal artery stenosis; *SLE,* systemic lupus erythematosus; *UTI,* urinary tract infection.

Revenind la antecedentele familiale, un istoric puternic de hipertensiune arterială cu debut precoce poate ridica suspiciunea pentru formele monogenice de hipertensiune arterială cu renină scăzută, cum ar fi aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi. Alte istorice familiale pertinente ar putea include (printre altele), antecedente de boală vasculară de colagen, hiperlipidemie , obezitate, boală renală chistică și tulburări neurocutanate. De asemenea, ar trebui să se obțină istoricul stilului de viață, inclusiv exercițiile fizice și obiceiurile alimentare, consumul de tutun sau de droguri ilicite și de alcool, consumul de cofeină, performanța școlară sau alți factori de stres. Investigarea obiceiurilor de somn este sugerată pentru a evalua durata și calitatea somnului. Trebuie remarcate simptomele apneei obstructive în somn, cum ar fi somnolența în timpul zilei, trezirile frecvente sau apneea, deoarece apneea obstructivă în somn a fost asociată cu hipertensiunea nocturnă la copii. [45,46] Indicii din istoricul cauzelor secundare potențiale ale hipertensiunii arteriale sunt rezumate în Tabelul 17.5 .

Examenul fizic

Constatările la examinarea fizică pot ajuta, de asemenea, la concentrarea evaluării. Înălțimea, greutatea și indicele de masă corporală ar trebui să fie reprezentate grafic pe curbele de creștere și comparate cu datele anterioare, dacă sunt disponibile. Pulsul picioarelor și TA ar trebui verificate la toți copiii cel puțin o dată pentru a detecta coarctația aortei toracice și sindromul midaortic. Diferențele în calitatea pulsurilor la nivelul extremităților superioare și inferioare, întârzierea dintre pulsurile brahial și femural și presiunile reduse ale picioarelor sugerează o patologie aortică. Deși coarctarea



aorta este în general identificată la sugari, diagnosticul chiar și la adolescenți nu este neobișnuit, făcând această parte a examenului fizic obligatorie în evaluarea inițială a tuturor copiilor și adolescenților hipertensivi.

La examenul fizic general, constatarea unei staturi mici, paloare, edem sau semne de rahitism ar putea sugera o boală cronică de rinichi. Masele abdominale sau pelvine, hepatosplenomegalia sau sensibilitatea unghiului costovertebral pot sugera boală polichistică renală autosomal dominantă sau recesivă, tumoră Wilms, hidronefroză sau pielonefrită. Băuturi abdominale, dacă sunt găsite, ar putea fi o descoperire nespecifică la un copil slab, dar cu siguranță ar determina o evaluare a bolii renovasculare . Stria și acanthosis nigricans sunt frecvent observate la adolescenții cu hipertensiune arterială legată de obezitate, în timp ce adevăratul sindrom Cushing este destul de neobișnuit în copilărie în afara expunerii iatrogene la steroizi glucocorticoizi. Alte constatări dermatologice, cum ar fi erupția cutanată malară, leziunile vasculitice sau impetigo pot sugera glomerulonefrită. Stigmatele sindroamelor asociate cu hipertensiunea arterială, cum ar fi sindromul Turner, neurofibromatoza, scleroza tuberoasă și sindromul Williams ar ridica îngrijorări cu privire la anomaliile structurale renale sau stenoza arterei renale. Examinarea funduscopică pentru evaluarea retinopatiei hipertensive trebuie efectuată la pacienții cooperanți cu hipertensiune arterială în stadiul 2. Îngustarea arteriolară poate fi apreciată, dar anomaliile mai severe nu se observă în mod obișnuit la copii. [46] Indiciile de la examenul fizic la cauzele secundare potențiale ale hipertensiunii arteriale sunt rezumate în Tabelul 17.5 .

Teste de diagnostic

copiii și adolescenții cu hipertensiune arterială confirmată trebuie efectuată o evaluare de screening de bază . Analiza urinei, azotul ureic din sânge (BUN) și creatinina serică vor depista boala renală, cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale secundare în copilărie. Mulți furnizori vor verifica, de asemenea, o hemoleucogramă completă pentru a detecta anemie asociată bolii cronice de rinichi. Electroliții sunt, în general, incluși ca parte a unui panou de chimie de rutină, dar sunt cei mai folositori ca ecran pentru tulburările de renină scăzută, așa cum va fi discutat mai târziu. O ecografie renală va evalua anomaliile renale, chisturile și discrepanța în dimensiunea rinichilor. Testele de bază suplimentare ar trebui să includă lipidele și glucoza a jeun la copiii mai mari și adolescenții pentru a detecta tulburările metabolice care le-ar crește riscul de morbiditate cardiovasculară viitoare. La toți copiii diagnosticați cu hipertensiune arterială este recomandată o ecocardiogramă pentru a evalua hipertrofia ventriculară stângă și a exclude coarcarea aortei toracice. [1] Masa ventriculară stângă calculată ar trebui să fie indexată la înălțimea în metri [2,7] cu citiri peste percentilei 95 pentru vârstă și sex care indică hipertrofia ventriculară stângă (LVH). [47] Studiile multicentrice au demonstrat că 30% până la 40% dintre copiii și adolescenții nou diagnosticați cu hipertensiune arterială au HVS. [48,49]

La un copil mai mare sau un adolescent cu hipertensiune arterială în stadiul 1, este posibil să nu fie necesară o evaluare suplimentară dacă screening-ul de bază nu sugerează o etiologie secundară. La copiii mai mici și la cei cu hipertensiune arterială în stadiul 2, se recomandă investigarea suplimentară a unei cauze subiacente, așa cum este sugerat în Tabelul 17.6 . Această listă nu este exhaustivă, iar evaluarea ar trebui extinsă pentru a aborda preocupările specifice care apar la fiecare pacienți. În general, odată ce boala renală parenchimatoasă este exclusă, următorul pas este evaluarea bolii renovasculare. Screeningul pentru stenoza arterei renale cu ultrasunete Duplex Doppler este o provocare, deoarece mulți dintre copii vor fi tineri și nu vor putea coopera la testare sau pot fi prea obezi pentru a obține un studiu precis. Sensibilitatea - ecografiei Doppler pentru boala renovasculară la copii este în cel mai bun caz dezamăgitoare de 73% până la 85%, cu o specificitate de 71% până la 92%. [50] Activitatea aleatorie a reninei plasmatice nu este un marker de încredere și este utilă în primul rând în evaluarea reninei scăzute.

TABELUL 17.6 Evaluarea diagnostică a hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți

Teste de screening de bază indicate la toți copiii cu tensiune arterială susținută mai mare decât percentila 95	
studiu(e)	***Scop***
Electroliții	Evaluați pentru hiperaldosteronism
BUN, creatinina, CBC, UA	Evaluați boala renală
Lipide de jeun, glucoză	Identificați alți factori de risc cardiovascular
Ecografia renală	Evaluați dimensiunea și structura rinichilor
Ecocardiograma	Evaluați hipertrofia ventriculară stângă, coarctația aortică
Teste suplimentare bazate pe prezentarea, vârsta și/sau severitatea creșterii tensiunii arteriale	
studiu(e)	***Scop***
Ecran de droguri	Identificați drogurile de abuz care pot crește TA
Renină și aldosteron	Identificați hipertensiunea cu renină scăzută
Metanefrine plasmatice și/sau urinare	Evaluați tumora secretoare de catecolamine
Polisomnografie	Evaluați apneea obstructivă în somn
Steroizi din plasmă și urină măsurători	Evaluați pentru steroizi indus hipertensiune arterială
Imagistica renovasculară (vezi text)	Evaluați pentru boala renovasculară

TA, tensiunea arterială; *BUN,* azot ureic din sânge; *CBC,* hemoleucograma completă; *UA,* analiza urinei.

hipertensiune arterială. Angiografia tomografică computerizată (CT) și angiografia prin rezonanță magnetică pot fi utile, dar încă nu sunt studii definitive, cu rezultate fals negative și pozitive observate cu ambele modalități. La copiii cu hipertensiune arterială severă , afecțiunile asociate cu boala renovasculară (cum ar fi sindromul Williams), necesitatea a mai mult de două medicamente antihipertensive, antecedente de cateterizare ombilicală sau un nivel crescut de renină plasmatică, arteriografia ar trebui luată în considerare chiar dacă imagistica preliminară neinvazivă este normală. [50] Aceste servicii sunt, de obicei, cel mai bine furnizate la un centru de trimitere care poate oferi serviciile unor radiologi intervenționali pediatrici cu experiență.

Hipertensiunea cu renina scăzută este mai puțin frecventă, dar trebuie luată în considerare la copiii cu hipertensiune arterială severă. Istoricul familial este de obicei puternic, deși apar cazuri sporadice, astfel încât antecedentele familiale negative nu împiedică investigarea. Deși hipokaliemia în asociere cu alcaloza metabolică este tabloul tipic, potasiul seric normal nu exclude aceste tulburări. Testarea ulterioară cu activitatea aleatorie a reninei plasmatice în combinație cu aldosteronul este utilă, deoarece toate aceste tulburări conduc în cele din urmă la reabsorbția excesivă a sodiului în tubul distal și la suprimarea reninei. Pentru o discuție detaliată, cititorul ar trebui să consulte alte surse. [51] În cele din urmă, feocromocitoamele și tumorile neuroendocrine sunt mai puțin frecvente, dar ar trebui luate în considerare dacă hipertensiunea arterială este severă. Feocromocitoamele pot fi asociate cu mai multe sindroame genetice, cum ar fi von Hippel-Lindau, printre altele. Evaluarea cu metanefrine plasmatice este sugerată pentru screening-ul inițial și ar trebui interpretată pe baza intervalelor de referință normale specifice vârstei. [52] Testarea ulterioară cu CT abdominal și MIBG (metaiodobenzilguanidină) trebuie efectuată atunci când este indicat. Alte etiologii endocrine legate de disfuncția cortexului suprarenal cu supraproducție de cortisol sau alți steroizi, cum ar fi sindromul Cushing, hiperplazia suprarenală congenitală, printre altele, sunt neobișnuite, dar ar trebui luate în considerare dacă sunt indicate pe baza anamnezei, a examenului fizic și a screening-ului inițial.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII LA COPII SI ADOLESCENTI

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți este încă în mare măsură empiric, deoarece nu au fost efectuate studii pe termen lung, nici asupra intervențiilor non-farmacologice, nici a terapiei medicamentoase . Deși acum sunt disponibile mult mai multe date pediatrice despre eficacitatea antihipertensivă a terapiei medicamentoase decât în trecut, [53] decizia dacă un anumit copil sau adolescent trebuie sau nu să primească medicamente trebuie individualizată.

Măsuri nefarmacologice

S-a demonstrat că scăderea în greutate, exercițiile fizice și modificările dietetice reduc TA la copii și adolescenți și, prin urmare, sunt - considerate tratament primar, în special la cei cu hipertensiune arterială legată de obezitate. [1] Studiile efectuate la copii obezi au demonstrat că o scădere modestă în greutate nu numai că va reduce TA, dar poate și ameliora alți factori de risc cardiovascular, cum ar fi dislipidemia și rezistența la insulină. [54,55] Din păcate, pierderea în greutate este dificilă și adesea fără succes. În plus, în multe familii, alți membri ai familiei pot fi, de asemenea, obezi. Cu toate acestea, identificarea unei complicații medicale a obezității la un copil, cum ar fi hipertensiunea arterială, poate oferi uneori motivația necesară pentru ca familiile să facă schimbările adecvate ale stilului de viață. În acest context, intervențiile bazate pe familie ar trebui încurajate, deoarece s-au dovedit a avea un succes rezonabil pe termen lung. [56]

Formele aerobe de exerciții sunt, în general, preferate în gestionarea hipertensiunii. Mulți copii și adolescenți s-ar putea să participe deja la una sau mai multe activități adecvate și ar putea avea nevoie doar să mărească frecvența și/sau intensitatea acestora pentru a vedea un efect benefic asupra TA. Activitatea fizică crescută are beneficii clare în contribuția la controlul greutății și poate duce, de asemenea, la îmbunătățirea rezistenței la insulină, a funcției endoteliale și a altor factori de risc cardiovascular. [57] S-a demonstrat că exercițiile fizice scad TA sistolică și diastolică într-o meta-analiză recentă a nouă studii randomizate controlate care au inclus peste 400 de copii obezi. [58] Combinația dintre creșterea activității fizice și îmbunătățirea fitnessului împreună cu scăderea grăsimii corporale poate preveni sau întârzia, de asemenea, dezvoltarea diabetului de tip 2 la persoanele cu risc. Cel puțin, timpul petrecut în activități sedentare, cum ar fi jocul video („timpul pe ecran") ar trebui limitat la mai puțin de 2 ore pe zi.

Modificarea dietei în managementul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți începe de obicei cu restricția de sodiu. Justificarea acestui lucru poate fi găsită în sondajele naționale, care arată în mod repetat că majoritatea adulților și copiilor mănâncă mult mai mult sodiu decât este recomandat de organizațiile consensuale. [59] Un aport ridicat de sare crește setea, iar aportul alimentar ridicat de sodiu al copiilor a fost legat de epidemia de obezitate prin consumul crescut de băuturi îndulcite. [60] Deși studiile individuale privind aportul redus de sodiu la copii nu au demonstrat efecte consistente asupra TA, o meta-analiză a 10 studii a constatat că o reducere cu 54% a aportului de sodiu a fost asociată cu o reducere de 2,47 mm Hg a TA sistolică. [61] Aceste constatări indică faptul că limitarea aportului alimentar de sodiu ar putea avea un efect benefic suplimentar în tratamentul adolescenților obezi cu hipertensiune arterială.

Alți nutrienți care au fost examinați la pacienții cu hipertensiune arterială includ potasiul și calciul, ambele s-au dovedit a avea efecte antihipertensive. Un studiu de 2 ani de suplimentare cu potasiu și calciu la copiii chinezi hipertensi și sensibili la sare a demonstrat că această combinație a redus semnificativ TA sistolice. [62] Prin urmare, o dietă cu conținut scăzut de sodiu, care este, de asemenea, îmbogățită în conținut de potasiu și calciu, poate fi mai eficientă în tratamentul hipertensiunii arteriale.

decât o dietă care restricționează doar aportul de sodiu. Un exemplu de astfel de dietă este dieta DASH (abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea), care este bogată în fructe, legume și lactate cu conținut scăzut de grăsimi și s-a demonstrat că scade TA la adulții cu hipertensiune arterială, chiar și la cei care primesc medicamente antihipertensive. [63] Couch și colab. au demonstrat că planul de alimentație DASH poate reduce, de asemenea, TA la copiii și adolescenții cu TA moderat crescută. [64]

Măsurile nonfarmacologice trebuie implementate într-o manieră sistematică, cu multă implicare a familiei și sprijin pe termen lung, pentru a fi cele mai eficiente. Planul de dietă DASH a fost eficient la adolescenți, dar implementarea cu succes a necesitat sprijinul unor dieteticieni instruiți. [64] Regimurile de exerciții fizice pot fi eficiente, așa cum s-a menționat mai sus, dar, ca și la adulți, TA va reveni la nivelurile inițiale odată ce copilul sau adolescentul își încetează activitatea suplimentară. Acestea trebuie instituite chiar dacă există o indicație stabilită pentru inițierea medicamentelor antihipertensive, deoarece intervenția cu succes a stilului de viață va completa eficacitatea tratamentului farmacologic.

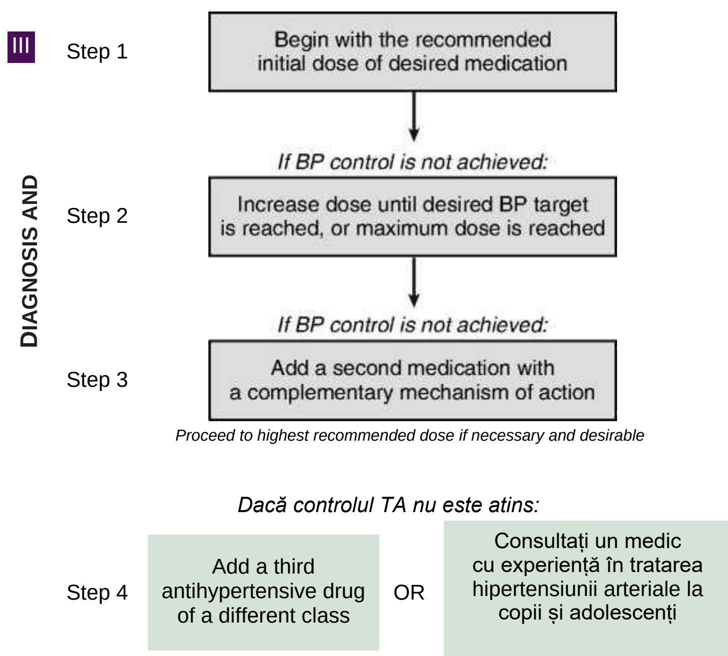
Utilizarea medicamentelor antihipertensive

Având în vedere natura intensivă a abordărilor nonfarmacologice și deoarece unii tineri hipertensivi pot avea leziuni hipertensive ale organelor țintă care ar putea fi inversate cu un tratament eficient, pot fi necesare medicamente antihipertensive. După cum sa menționat deja, consecințele pe termen lung ale hipertensiunii arteriale netratate la un copil sau adolescent asimptomatic, altfel sănătos, rămân necunoscute. În plus, există puține date disponibile cu privire la efectele pe termen lung ale medicamentelor antihipertensive asupra creșterii și dezvoltării copiilor. Prin urmare, se recomandă limitarea utilizării terapiei farmacologice la copii și adolescenți cu una dintre următoarele indicații [1] :

- Hipertensiune arterială simptomatică
- Hipertensiune arterială secundară
- Leziuni hipertensive ale organelor țintă
- Diabet (tipurile 1 și 2)
- Hipertensiune arterială persistentă în ciuda măsurilor nonfarmacologice
- Hipertensiune arterială în stadiul 2

Lipsa istorică a studiilor de medicamente pentru copii a fost în mare măsură rectificată prin adoptarea Legii de modernizare a Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDAMA) în Statele Unite în 1997. Această legislație conținea o prevedere care acorda 6 luni suplimentare de protecție prin brevet producătorilor de medicamente dacă au efectuat studii pediatrice. Legislația ulterioară (Best Pharmaceuticals for Children Act, Pediatric Research Equity Act, FDA Amendments Act din 2007) a extins această dispoziție și, de asemenea, a condus la alte inițiative, inclusiv postarea publică a farmacologiei interne FDA și a recenziilor de eficacitate pe Internet și mecanisme de promovare a studiilor asupra medicamentelor cu brevet de protecție caducă. Aceste inițiative au condus la un număr semnificativ de studii clinice pediatrice cu medicamente antihipertensive și, de asemenea, au crescut numărul de astfel de medicamente cu etichetare pediatrică specifică, crescând astfel semnificativ cantitatea de informații utile clinic pentru practicieni. [53]

Spre deosebire de adulți, studiile comparative pe scară largă cu diferite clase de agenți antihipertensivi nu au fost efectuate la copii. Prin urmare, alegerea agentului antihipertensiv inițial pentru utilizare la copii rămâne în continuare la preferința medicului individual. Diureticele și blocantele beta-adrenergice, care au fost recomandate ca terapie inițială în primul și al doilea raport al grupului de lucru, au un istoric lung de siguranță și eficacitate la copiii hipertensivi și sunt încă adecvate pentru uz pediatric, deși sunt acum mai ales utilizate ca agenți de linia a doua. Clase mai noi de agenți, inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale canalelor de calciu și blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA),



SMOCHIN. 17.2 Abordare treptată a utilizării medicamentelor antihipertensive la copii și adolescenți. Vezi textul pentru explicații.

s-au dovedit acum a fi sigure și bine tolerate la copiii hipertensivi în studii recente sponsorizate de industrie și pot fi prescrise dacă este indicat. [1] De fapt, acești agenți mai noi, în special blocanții canalelor de calciu și inhibitorii ECA , au devenit cei mai folosiți agenți inițiali în grupa de vârstă pediatrică.

Este rezonabil să se încerce să se bazeze alegerea agentului pe fiziopatologia presupusă a hipertensiunii arteriale la copil. În plus, trebuie luată în considerare utilizarea unor clase specifice de medicamente antihipertensive la anumiți copii și adolescenți hipertensivi cu afecțiuni medicale specifice de bază sau concomitente. Cel mai bun exemplu în acest sens ar fi utilizarea IECA sau ARA la copiii cu diabet zaharat sau boli renale pro teinurice, la care astfel de agenți pot avea un efect benefic în încetinirea progresiei. [65] Un exemplu suplimentar ar fi un adolescent cu hipertensiune arterială care primește medicamente stimulante pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție; astfel de pacienți sunt de obicei tahicardici și ar putea beneficia de tratament cu un beta-blocant.

Medicamentele antihipertensive la copii și adolescenți sunt, în general, prescrise într-o manieră de îngrijire în trepte (Fig. 17.2) . [1] Pacientul este început cu cea mai mică doză recomandată de agent inițial și doza este crescută până la atingerea celei mai mari doze recomandate sau până când copilul prezintă reacții adverse ale medicamentului. În acest moment, trebuie adăugat un al doilea medicament dintr-o clasă diferită, până când este atins obiectivul dorit BP. Deoarece multe medicamente antihipertensive au acum o etichetă pediatrică specifică aprobată de FDA, generalistul ar trebui să își limiteze opțiunile la acești agenți. Dozele recomandate pentru medicamentele antihipertensive selectate pentru utilizare la copiii și adolescenții hipertensivi sunt date în Tabelul 17.7 .

Valoarea prescrierii medicamentelor antihipertensive la tineri a fost pusă la îndoială recent. Într-o analiză efectuată pentru Grupul operativ al Serviciului Preventiv al Statelor Unite, Thompson și colab. au descoperit că, deși studii recente au demonstrat că medicamentele antihipertensive reduc TA la copii și adolescenți, studiile au fost de scurtă durată și nu au fost observate beneficii pe termen lung ale unui astfel de tratament . [66] Preocupări similare au fost ridicate într-o revizuire sistematică și mai recentă; deși s-au observat reduceri modeste ale TA , au existat date limitate disponibile pentru majoritatea

agenți, în special în ceea ce privește siguranța. [67] Astfel, până când vor fi disponibile noi informații privind riscurile și beneficiile utilizării - medicamentelor antihipertensive la copii și adolescenți, este important să urmați ghidurile conservatoare discutate mai sus.

Hipertensiunea arterială la copii cu boală cronică de rinichi

După cum sa discutat, boala renală de bază este cea mai frecventă cauză secundară a hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. Reducerea TA la această populație este importantă, deoarece poate ajuta la încetinirea progresiei bolii renale de bază. Atât Grupul de Lucru al Programului Național de Educație pentru Tensiunea Mare, cât și Societatea Europeană de Hipertensiune arterială au recomandat o țintă mai mică a TA la copiii cu boală renală cronică decât pentru cei cu hipertensiune arterială primară necomplicată. [1,11] Dovezile care susțin un obiectiv mai scăzut al TA , precum și diferitele recomandări de practică clinică pentru managementul TA la această populație au fost revizuite recent. [65] În general, terapia ar trebui să înceapă fie cu un inhibitor ACE, fie cu un BRA, cu agenți suplimentari adăugați după cum este necesar, până la atingerea valorii țintă a TA. Urmărirea atentă și utilizarea repetată a ABPM este importantă pentru a vă asigura că obiectivul BP a fost atins.

Hipertensiune arterială acută severă

Fiziopatologia, managementul și rezultatul hipertensiunii severe la copii și adolescenți au fost revizuite în detaliu în altă parte. [68,69] Multe aspecte sunt similare cu urgențele și urgențele hipertensive la adulți, așa cum sunt analizate în altă parte a acestui text. Cu toate acestea, câteva aspecte unice merită luate în considerare.

Neaderarea la medicamente la pacienții cu hipertensiune arterială stabilită, cea mai frecventă cauză de hipertensiune acută severă la adulți, [70] apare rar la copii și adolescenți, cu excepția poate la cei cu boală renală stabilită. Copiii sau adolescenții cu hipertensiune arterială acută severă au aproape întotdeauna o afecțiune de bază, cum ar fi boală renală acută sau cronică, transplant de organe solide sau hipertensiune renovasculară. [68]

Encefalopatia hipertensivă este cea mai frecventă manifestare care pune viața în pericol a hipertensiunii arteriale severe la copii și adolescenți, subliniind necesitatea reducerii lentă și controlată a TA pentru a preveni complicațiile apărute prin pierderea proceselor normale de autoreglare. [69] Simptomele mai puțin severe pot include greață, vărsături sau iritabilitate neobișnuită; deoarece acestea pot fi oarecum nespecifice, mai ales la copiii mai mici, trebuie menținut un grad ridicat de suspiciune clinică.

Deși lipsesc recomandările bazate pe dovezi, scopul obișnuit în tratamentul unei urgențe hipertensive este reducerea TA cu cel mult 25% în primele 8 ore, cu o revenire treptată la TA normală/obiectivă în decurs de 24 până la 48 de ore. [68] Tratamentul urgențelor hipertensive la copii este inițiat de obicei cu o perfuzie continuă cu un antihipertensiv intravenos, nicardipina și labetalolul fiind agenții cel mai frecvent utilizați. Alți agenți intravenosi care au găsit utilizare la copiii cu hipertensiune arterială severă includ nitroprusiatul de sodiu, esmololul, hidralazina și fenoldopam. [69] Agenții antihipertensivi orali pot fi utilizați la copii și adolescenți cu hipertensiune arterială acută severă, care nu prezintă simptome care pun viața în pericol. [71] Alegerea antihipertensivelor orale pentru utilizarea în managementul hipertensiunii severe la copii și adolescenți este destul de limitată. Ca și la adulți, nifedipina cu acțiune scurtă nu mai este recomandată. [68] Dozele recomandate de medicamente atât orale cât și intravenoase utile în tratamentul hipertensiunii arteriale acute severe la copii și adolescenți pot fi găsite în Tabelul 17.8 .

TABELUL 17.7 **Medicamente antihipertensive și dozare la copii și adolescenți**

CLASĂ	DROG	DOZA INITIALĂ	INTERVAL	DOZA MAXIMĂ [a]
ARA-uri	Eplerenonă	25 mg/zi	QD-BID	100 mg/zi
	Spironolactona [b]	1 mg/kg/zi	QD-BID	3,3 mg/kg/zi până la 100 mg/zi
ARB-uri	Candesartan [b]	1-6 ani: 0,2 mg/kg/zi; 6-17 ani: <50 kg 4-8 mg QD >50 kg 8-16 mg QD	QD	1-6 ani: 0,4 mg/kg/zi; 6-17 ani: <50 kg 16 mg pe zi >50 kg 32 mg pe zi
	Losartan [b]	0,75 mg/kg/zi (până la 50 mg QD)	QD	1,4 mg/kg/zi (max 100 mg QD)
	Olmesartan [b]	20-35 kg: 10 mg o dată pe zi ≥ 35 kg: 20 mg o dată pe zi	QD	20-35 kg: 20 mg o dată pe zi ≥ 35 kg: 40 mg o dată pe zi
	Valsartan [b]	<6 ani: 5-10 mg/zi 6-17 ani: 1,3 mg/kg/zi (până la 40 mg QD)	QD	<6 ani: 80 mg o dată pe zi 6-17 ani: 2,7 mg/kg/zi (până la 160 mg QD)
inhibitori ai ECA	Benazepril [b]	0,2 mg/kg/zi (până la 10 mg/zi)	QD	0,6 mg/kg/zi (până la 40 mg/zi)
	captopril [b]	0,3-0,5 mg/kg/doză	BID-TID	0,6 mg/kg/zi (până la 450 mg/zi)
	Enalapril [c]	0,08 mg/kg/zi	QD-BID	0,6 mg/kg/zi (până la 40 mg/zi)
	Fosinopril	0,1 mg/kg/zi (până la 10 mg/zi)	QD	0,6 mg/kg/zi (până la 40 mg/zi)
	Lisinopril [b]	0,07 mg/kg/zi (până la 5 mg/zi)	QD	0,6 mg/kg/zi (până la 40 mg/zi)
	Quinapril	5-10 mg/zi	QD	80 mg/zi
antagoniști **α- și β -adrenergici**	Carvedilol [b]	0,1 mg/kg/doză (până la 6,25 mg BID)	BID	0,5 mg/kg/doză până la 25 mg BID
	Labetalolul [b]	2-3 mg/kg/zi	BID	10-12 mg/kg/zi (până la 1,2 g/zi)
antagoniști **β -adrenergici**	Atenolol [b]	0,5-1 mg/kg/zi	QD	2 mg/kg/zi până la 100 mg zi
	Bisoprolol/HCTZ	2,5/6,25 mg pe zi	QD	10/6,25 mg pe zi
	Metoprolol	1-2 mg/kg/zi	BID	6 mg/kg/zi (până la 200 mg/zi)
	Propranolol [c]	1 mg/kg/zi	BID-QID	8 mg/kg/zi (până la 640 mg/zi)
CCB-uri	Amlodipină [b]	0,06 mg/kg/zi	QD	0,3 mg/kg/zi (până la 10 mg/zi)
	Felodipină	2,5 mg/zi	QD	10 mg/zi
	Isradipina [b]	0,05-0,15 mg/kg/doză	TID-QID	0,8 mg/kg/zi până la 20 mg/zi
	Nifedipină cu eliberare prelungită	0,25-0,5 mg/kg/zi	QD-BID	3 mg/kg/zi (până la 120 mg/zi)
A-agonist central	Clonidina [b]	5-20 mcg/kg/zi	QD-BID	25 mcg/kg/zi (până la 0,9 mg/zi)
Diuretice	Amiloride	5-10 mg/zi	QD	20 mg/zi
	Clortalidonă	0,3 mg/kg/zi	QD	2 mg/kg/zi (până la 50 mg/zi)
	Furosemid [c]	0,5-2 mg/kg/doză	QD-BID	6 mg/kg/zi
	HCTZ	0,5-1 mg/kg/zi	QD	3 mg/kg/zi (până la 50 mg/zi)
Vasodilatatoare	Hidralazina	0,25 mg/kg/doză	TID-QID	7,5 mg/kg/zi (până la 200 mg/zi)
	Minoxidil	0,1-0,2 mg/kg/zi	BID-TID	1 mg/kg/zi (până la 50 mg/zi)

[a] Doza maximă recomandată pentru adulți nu trebuie depășită
[b] Informații despre prepararea unei suspensii extemporanee stabile sunt disponibile pentru acești agenți
[c] Disponibil ca soluție orală furnizată comercial, aprobată de Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite
ARA, antagonist al receptorului de aldosteron; *ACE,* enzima de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocant al receptorilor de angiotensină; *BID,* de două ori pe zi; *CCB,* blocant al canalelor de calciu; *HCTZ,* hidroclorotiazidă; *QD,* o dată pe zi; *QID,* de patru ori pe zi; *TID,* de trei ori pe zi.

TABELUL 17.8 **Agenți antihipertensivi pentru hipertensiunea acută severă la copii și adolescenți**

Util pentru pacienții cu hipertensiune arterială severă cu simptome care pun viața în pericol				
Medicament	***Clasă***	***Doza***	***Traseu***	***Comentarii***
Esmolol	**β** -adrenergic	100-500 mcg/kg/min	perfuzie IV	Acțiune foarte scurtă – se preferă perfuzia constantă. Poate provoca bradicardie profundă.
Hidralazina	Vasodilatator direct	0,1-0,2 mg/kg/doză până la 0,6 mg/kg/doză	IV, IM	Ar trebui administrat o dată la 4 ore când se administrează în bolus IV
Labetalol	blocant **α- și β -adrenergic**	Bolus: 0,20-1,0 mg/kg/doză, până la 40 mg/doză infuzie: 0,25-3,0 mg/kg/oră	Bolus sau perfuzie IV	Astmul și insuficiența cardiacă evidentă sunt contraindicații relative.
Nicardipină	Blocant al canalelor de calciu	Bolus: 30 mcg/kg până la 2 mg/doză perfuzie: 0,5-4 mcg/kg/min	Bolus sau perfuzie IV	Poate provoca tahicardie reflexă. Crește nivelurile de ciclosporină și tacrolimus.
Sodiu Nitroprusiatul	Vasodilatator direct	Pornire: 0,3-0,5 mcg/kg/min Maxim: 10 mcg/kg/min	perfuzie IV	Monitorizarea nivelului de cianura la utilizare prelungita (>72 ore) sau in insuficienta renala; sau se administrează concomitent cu tiosulfat de sodiu

A continuat

TABEL 17.8 Agenți antihipertensivi pentru hipertensiunea acută severă la copii și adolescenți—continuare

Util pentru pacienții cu hipertensiune arterială severă cu simptome mai puțin semnificative

Medicament	*Clasă*	*Doza*	*Traseu*	*Comentarii*
Clonidina	α -agonist central	2-5 mcg/kg/doză, până la 10 mcg/kg/doză administrată o dată la 6-8 ore	PO	Efectele secundare includ gura uscată și somnolență.
Fenoldopam	Agonist al receptorilor dopaminergici	0,2-0,5 mcg/kg/min până la 0,8 mcg/kg/min	perfuzie IV	Dozele mai mari agravează tahicardia fără a reduce în continuare TA.
Hidralazina	Vasodilatator direct	0,2 mg/kg/doză până la 25 mg/doză administrată o dată la 6-8 ore	PO	Timpul de înjumătățire variază în funcție de ratele de acetilare determinate genetic.
Isradipină	Blocant al canalelor de calciu	0,05-0,1 mg/kg/doză până la 5 mg/doză administrată o dată la 6-8 ore	PO	Scăderea exagerată a TA poate fi observată la pacienții cărora li se administrează antifungice azolice
Minoxidil	Vasodilatator direct	0,1-0,2 mg/kg/doză până la 10 mg/doză administrată o dată la 8-12 ore	PO	Cel mai puternic vasodilatator oral; cu acţiune îndelungată.

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; *TA,* tensiunea arterială; *IM,* intramuscular; *IV,* intravenos; *kg,* kilogram; *mcg,* micrograme; *mg,* miligram; *PO,* per os (oral); *q,* quaque (fiecare).

Referințe

1. Grupul de lucru al Programului național de educație privind hipertensiunea arterială privind hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. Al patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, Bethesda, MD 2005; *Publicația Institutului Național de Sănătate* 05:5267.
2. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL și colab. Prevalența hipertensiunii și pre- hipertensiunii în rândul adolescenților. *J Pediatr* . 2007;150:640-644.
3. Steinthorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS și colab. Prevalența hipertensiunii în 9- copiilor de școală islandeză de 10 ani. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:774-779.
4. Cao ZQ, Zhu L, Zhang T și colab. Tensiunea arterială și obezitatea în rândul adolescenților: un studiu populațional bazat pe școală în China. *Sunt J hipertens* . 2012;25:576-582.
5. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. Tendințe hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți în anchetele naționale, 1963 până în 2002. *Circulație* . 2007;116:1488-1496.
6. Flynn JT. Fața în schimbare a hipertensiunii pediatrice în epoca epidemiei de obezitate infantilă. *Pediatr Nephrol* . 2013;28:1059-1066.
7. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalența și tendințele dislipidemiei și tensiunii arteriale în rândul copiilor și adolescenților din SUA, 1999-2012. *JAMA Pediatr* . 2012;169:272-279.
8. Sorof JM, Lai D, Turner J, et al. Excesul de greutate, etnia și prevalența hipertensiunii arteriale la copiii de vârstă școlară. *Pediatrie* . 2004;113:475-482.
9. Lu X, Shi P, Luo CY și colab. Prevalența hipertensiunii arteriale la copiii supraponderali și obezi dintr-o populație mare de școli din Shanghai, China. *BMC Sănătate Publică* . 2013;13:24.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2572.
11. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Managementul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți: recomandări ale societății europene de hipertensiune arterială. *J Hipertens* . 2009;27:1719-1742.
12. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL și colab. Prevalența hipertensiunii și pre- hipertensiunii în rândul adolescenților. *J Pediatr* . 2007;150:640-644, 644.e1.
13. Chiolero A, Cachat F, Burnier M, et al. Prevalența hipertensiunii arteriale la școlari pe baza măsurătorilor repetate și asocierea cu excesul de greutate. *J Hipertens* . 2007;25:2209-2217.
14. Podoll A, Grenier M, Croix B, Feig D. Inexactitatea în măsurarea tensiunii arteriale în ambulatoriu pediatric. *Pediatrie* . 2007;119, e538-e543.
15. Eliasdottir SB, Steinthorsdottir SD, Indridason OS și colab. Comparația măsurătorilor tensiunii arteriale aneroide și oscilometrice la copii. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2013;15:776-783.
16. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC de hipertensiune arterială. Măsurarea tensiunii arteriale. Partea a II-a — sfigmomanometria convențională: tehnica de măsurare a tensiunii arteriale auscultatorii. *BMJ* . 2001;322:1043-1047.
17. Alpert BS, Quinn D, Gallick D. Tensiunea arterială oscilometrică: o revizuire pentru clinicieni. *J Am Soc Hypertens* . 2014;8:930-938.
18. Karpettas N, Nasothimiou e, Kollias A, et al. Monitorizarea ambulatorie și la domiciliu a tensiunii arteriale la copii și adolescenți: diagnosticul hipertensiunii arteriale și evaluarea afectarii organelor țintă. *Hipertens Res* . 2013;36:285-292.
19. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Ghiduri de practică clinică pentru managementul hipertensiunii în comunitate. O declarație a Societății Americane de Hipertensiune și a Societății Internaționale de Hipertensiune. *J Clin Hypertens* . 2014;16:14-26.
20. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparația presiunilor sanguine auscultatorii și oscilometrice . *Arch Pediatr Adolesc Med* . 2001;155:50-53.
21. Midgley PC, Wardhaugh B, Macfarlane C și colab. Tensiunea arterială la copii cu vârsta cuprinsă între 4-8 ani: comparație între măsurătorile tensiunii arteriale Omron HEM 711 și tensiometrul. *Arch Dis Copil* . 2009;94:955-958.
22. Flynn JT, Pierce CB, Miller ER și colab. Fiabilitatea măsurării și clasificării tensiunii arteriale în repaus folosind un dispozitiv oscilometric la copiii cu boală cronică de rinichi. *J Pediatr* . 2012;160:434-440.
23. Cohen DL, Townsend RR. Ar trebui toți pacienții să li se efectueze monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pentru a valida diagnosticul de hipertensiune arterială? *J Clin Hypertens* . 2015;17:412-413.
24. Swartz SJ, Srivaths PR, Croix B, Feig DI. Cost-eficacitatea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în evaluarea inițială a hipertensiunii arteriale la copii. *Pediatrie* . 2008;122:1177-1181.
25. Davis ML, Ferguson MA, Zachariah JP. Predictorii clinici și impactul monitorizării ambulatorie a tensiunii arteriale în trimiterile pentru hipertensiune arterială la copii. *J Am Soc Hypertens* . 2014;8:660-667.
26. Sorof JM, Portman RJ. Hipertensiunea de haină albă la copiii cu tensiuni arteriale ocazionale crescute. *J Pediatr* . 2000;137:493-497.
27. Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M. Efect de haină albă și hipertensiune de haină albă la pacienții pediatrici. *Pediatr Nephrol* . 2002;17:950-953.
28. Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, et al. Monitorizare la domiciliu, clinică și ambulatorie a tensiunii arteriale la copiii cu insuficiență renală cronică. *Pediatr Res* . 2004;55:492-497.
29. Salgado CM, Jardim PC, Viana JK, et al. Tensiunea arterială la domiciliu la copii și adolescenți: o comparație cu măsurătorile tensiunii arteriale de birou și ambulatoriu. *Acta Pædiatr* . 2011;100:e163-e168.
30. Flynn J, Daniels SR, Hayman LL, et al. Actualizare: monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la copii și adolescenți: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:1116-1135.
31. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Caracteristicile clinice și demografice ale copiilor cu hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 2012;60:1047-1054.
32. Wyszynska T, Cichocka E, Wieteska-Klimczak A, et al. Un singur centru experiență cu 1025 de copii cu hipertensiune arterială. *Acta Pediatrica* . 1992;81:244-246.
33. Flynn JT, consilierul MH. Caracteristicile copiilor cu hipertensiune arterială primară consultați la un centru de referință. *Pediatr Nephrol* . 2005;20:961-966.
34. Kapur G, Ahmed M, Pan C și colab. Hipertensiunea secundară la copiii supraponderali și hipertensivi în stadiul 1: un raport al consorțiului Midwest Pediatric Nephrology. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2010;12:34-39.
35. Blowey DL, Duda PJ, Stokes P, Hall M. Incidența și tratamentul hipertensiunii în unitatea de terapie intensivă neonatală. *J Am Soc Hypertens* . 2011;5:478-483.
36. Sahu R, Pannu H, Yu R și colab. Hipertensiunea arterială sistemică care necesită tratament în secția de terapie intensivă neonatală. *J Pediatr* . 2013;163:84-88.
37. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hipertensiunea la sugar: diagnostic, management și rezultat. *Pediatr Nephrol* . 2012;27:17-32. Erratum în: *Pediatr Nephrol* . 2012;27:159-160.
38. Cruickshank JK, Mzayek F, Liu L și colab. Originile diferenței „alb/negru" în BP. Rolurile greutății la naștere, creșterea postnatală, tensiunea arterială timpurie și dimensiunea corpului adolescentului. Studiul inimii Bogalusa. *Circulația* . 2005;111:1932-1937.
39. Rostand SG, Cliver SP, Goldenberg RL. Diferențele rasiale în asocierea întârzierii creșterii fetale cu tensiunea arterială din copilărie. *Transplant Nephrol Dial* . 2005;20:1592-1597.
40. Steinthorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS și colab. Relația dintre greutatea corporală și tensiunea arterială în copilărie: un studiu bazat pe populație. *Sunt J hipertens* . 2013;26:76-82.
41. Burney B, Oliva R, Zorn KC, Bakris G. Hipertensiune arterială în urma unei leziuni renale. *J Clin Hypertens* . 2010;12:727-730.
42. McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Intervenții farmacologice pentru comportamentul provocator la copiii cu dizabilități intelectuale: o revizuire sistematică și meta- analiza. *BMC Psihiatrie* . 2015;15:303.
43. Sowinski H, Karpawich PP. Managementul unui adolescent hiperactiv și siguranța cardiacă. *Pediatr Clin North Am* . 2014;61:81-90.
44. Grossman E, Messerli FH. Hipertensiunea indusă de medicamente: o cauză neapreciată a hipertensiunii arteriale secundare. *Am J Med* . 2012;125:14-22.
45. Li AM, Au CT, Ng C, și colab. Un studiu prospectiv de urmărire pe 4 ani al OSA în copilărie și asocierea acesteia cu TA. *Piept* . 2014;145:1255-1263.
46. Hartzell K, Avis K, Lozano D, Feig D. Apnee obstructivă în somn și tulburare periodică de mișcare a membrelor într-o populație de copii cu hipertensiune arterială și/sau tensiune arterială nedip ping nocturnă. *J Am Soc Hypertens* . 2016;10:101-107.
47. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Intervale de referință specifice vârstei pentru masa ventriculară stângă indexată la copii. *J Am Soc Ecocardiografie* . 2009;22:709-714.
48. Hanevold C, Waller J, Daniels S, et al. Efectele obezității, sexului și grupului etnic asupra hipertrofiei și geometriei ventriculare stângi la copiii hipertensivi: un studiu în colaborare al Asociației Internaționale de Hipertensiune Pediatrică. *Pediatrie* . 2004;113:328- 333. Errata în: *Pediatrie* . 2005;115:1118.
49. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Capacitatea tensiunii arteriale de a prezice hipertrofia ventriculului stâng la copiii cu hipertensiune primară. *J Pediatr* . 2008;152:73-78, 78.e1.
50. Tullus K. Stenoza arterei renale: angiografia este încă standardul de aur în 2011? *Pediatr Nephrol* . 2011;26:833-837.
51. Vehaskari VM. Forme ereditare de hipertensiune arterială. *Pediatr Nephrol* . 2009;24:1929-1937.
52. Weise M, Merke DP, Pacak K, et al. Utilitatea metanefrinelor fără plasmă pentru detectarea feocromocitoamelor din copilărie. *J Clin Endocrinol Metab* . 2002;87:1955-1960.
53. Ferguson MA, Flynn JT. Tratamentul hipertensiunii pediatrice: lecții învățate din studiile clinice recente. *Curr Cardiovasc Risk Rep* . 2014;8:399.
54. Reinehr T, Andler W. Modificări în profilul factorului de risc aterogenic în funcție de gradul de pierdere în greutate. *Arch Dis Copil* . 2004;89:419-422.
55. Grupul de experți privind orientările integrate pentru sănătatea cardiovasculară și reducerea riscurilor la copii și adolescenți; Inima Națională. Institutul pentru plămâni și sânge. Panel de experți privind orientările integrate pentru sănătatea cardiovasculară și reducerea riscului la copii și adolescenți : raport rezumat. *Pediatrie* . 2011;128(Suppl 5):S213-S256.
56. Kalarchian MA, Levine MD, Arslanian SA, et al. Tratamentul de familie al obezității severe la copii: studiu randomizat, controlat. *Pediatrie* . 2009;124:1060-1068.
57. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, și colab. Activitatea fizică reduce tensiunea arterială sistemică și îmbunătățește markerii precoce ai aterosclerozei la copiii obezi pre-pubertali. *J Am Coll Cardiol* . 2009;54:2396-2406.
58. García-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Efectele exercițiului asupra tensiunii arteriale de repaus la copiii obezi: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Obes* Rev. 2013;14:919-928.

59. Jackson SL, King SM, Zhao L, Cogswell ME. Prevalența aportului excesiv de sodiu în Statele Unite — NHANES, 2009-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2016;64:1393-1397.
60. El FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Consumul de sare este legat de consumul de băuturi răcoritoare la copii și adolescenți: o legătură cu obezitatea? *Hipertensiune arterială* . 2008;51:629-634.
61. El FJ, MacGregor GA. Importanța sării în determinarea tensiunii arteriale la copii: metaanaliza - studiilor controlate. *Hipertensiune arterială* . 2006;48:861-869.
62. Mu JJ, Liu ZQ, Liu WM și colab. Reducerea tensiunii arteriale cu suplimente de calciu și potasiu la copiii cu sensibilitate la sare: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de 2 ani. *J Hum Hipertens* . 2005;19:479-483.
63. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Abordări dietetice pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii : o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Hipertensiune arterială* . 2006;47:296-308.
64. Couch SC, Saelens BE, Levin L, et al. Eficacitatea unei intervenții de nutriție comportamentală bazată pe clinică, subliniind o dietă de tip DASH pentru adolescenții cu tensiune arterială crescută. *J Pediatr* . 2008;52:494-501.
65. Dionne JM. Orientări bazate pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la copiii cu boală renală cronică. *Pediatr Nephrol* . 2015;30:1919-1927.
66. Thompson M, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening pentru hipertensiune arterială la copii și adolescenți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare. *Pediatrie* . 2013;131:490-525.
67. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, et al. Intervenții farmacologice pentru hipertensiune arterială la copii. *Cochrane Database Syst* Rev. 2014;2:CD008117.
68. Flynn JT, Tullus K. Hipertensiune arterială severă la copii și adolescenți: fiziopatologie și tratament. *Pediatr Nephrol* . 2009;24:1101-1112. Erratum in *Pediatr Nephrol* . 2012;27:503-504.
69. Singh D, Akingbola O, Yosypiv I, El-Dahr S. Managementul de urgență al hipertensiunii arteriale la copii. *Int J Nephrol* . 2012;2012:420247.
70. Bender SR, Fong MW, Heitz S, Bisognano JD. Caracteristicile și managementul pacienților care se prezintă la urgență cu hipertensiune de urgență. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2006;8:12-18.
71. Webb TN, Shatat IF, Miyashita Y. Terapia hipertensiunii acute la copiii și adolescenții spitalizați. *Curr Hypertens Rep* . 2014;16:425.

18 Istoria naturală a hipertensiunii arteriale netratate

Elvira O. Gosmanova și William C. Cushman

Cunoștințele noastre despre istoria naturală a hipertensiunii netratate se bazează în principal pe informații istorice dintr-o perioadă de timp relativ scurtă (de la 1900 la 1970). În acea perioadă, a existat o evoluție semnificativă în înțelegerea impactului asupra sănătății al tensiunii arteriale crescute (TA) și în dezvoltarea de noi medicamente antihipertensive (Fig. 18.1) care a consolidat conștientizarea asocierii adverse dintre hipertensiunea netratată și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Prin urmare, de la începutul anilor 1970, nu mai era etic să se efectueze studii observaționale sau studii clinice hipertensive care includ persoane hipertensive cu hipertensiune diastolică netratată. În mod similar, hipertensiunea sistolică izolată nu a putut fi lăsată netratată începând cu anii 1990.

Diagnosticul de hipertensiune arterială în antichitate se baza pe analiza pulsului arterial și se știe de milenii că „boala pulsului dur" (ceea ce numim acum hipertensiune arterială) este un factor de risc major pentru apoplexie sau diagnosticul modern de accident vascular cerebral și, de obicei, a dus la moartea individuală prematură. [1] Primele rapoarte științifice despre asocierea pulsului de întărire cu afectarea organelor terminale au apărut la începutul secolului al XIX- lea, când Bright a publicat o serie de cazuri care ilustrează pacienți cu puls întărit, uree sanguină crescută, hidropizie cu albu minurie și constatări histologice de hipertrofie ventriculară stângă și întărire a rinichilor. [2] Cu toate acestea, acești pacienți au constituit probabil un grup eterogen cu diferite etiologii de boală renală, iar tensiunea arterială crescută în multe cazuri a fost secundară ca urmare a bolii renale în sine. Patruzeci de ani mai târziu, Mohamed a descris constatările histologice ale nefrosclerozei la indivizi cu puls întărit, despre care el credea că sunt independente de boala renală primară; aceasta a fost prima sugestie că hipertensiunea în sine poate duce la afectarea rinichilor. [3] Ulterior, Gull și Sutton au descris hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă, iar Gowers a raportat modificări hipertensive retiniene. [4,5] Dezvoltarea unei metode de măsurare indirectă a TA a fost următorul pas crucial în înțelegerea efectelor TA crescute. Primul sfigmomanometer a fost inventat de Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch în 1881 și îmbunătățit ulterior de Scipione Riva-Rocci în 1896. [6] Cu toate acestea, metoda Riva-Rocci a permis doar măsurarea tensiunii arteriale sistolice (TAS) prin palparea presiunii de obliterare a pulsului. Diferențierea și măsurătorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice (DBP) au devenit posibile după ce Nikolai Korotkoff a introdus auscultarea sunetelor în tehnica sfigmomanometrică existentă în 1905. [7] Această metodă a permis măsurarea de rutină precisă a TA și
a permis dezvoltarea graficelor de TA medie specifice vârstei și înțelegerea relației dintre diferitele niveluri de TA și rezultatele legate de pacient.

Rapoartele științifice timpurii din anii 1910 până în anii 1930 au descris hipertensiunea arterială ca o boală cu două variante. Sa observat că multe persoane cu TA crescută, de obicei în ambulatoriu, erau asimptomatice și aveau puține constatări fizice și de laborator anormale. [8] Acest tip de hipertensiune a fost considerat a fi „benign" și nu necesita nici un tratament și mulți medici proeminenți au continuat să susțină până la începutul anilor 1950 că creșterea tensiunii arteriale a fost un răspuns fiziologic pentru a menține un flux sanguin adecvat către organele vitale în contextul îmbătrânirii vasculare. Al doilea tip de - hipertensiune, care a fost adesea denumit hipertensiune malignă sau accelerată, a fost observat în principal în mediul spitalicesc atunci când pacienții prezentau în mod obișnuit cu TA marcat crescută (TAS în 200 de ani superioare și 300 de ani inferioare și TAD peste 120 mm Hg) și sufereau de complicații terminale ale hipertensiunii arteriale, cum ar fi accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, insuficiență renală și papiledem. Doar aceste creșteri extreme ale tensiunii arteriale au fost considerate a necesita tratament, care la acea vreme era în principal simptomatic din cauza lipsei altor terapii definitive. Valoarea pragului pentru TA anormală scădea lent, dar rămânea mult mai mare decât este acceptat astăzi. De exemplu, nivelurile de TA recomandate pentru intervenție au fost sugerate ca mai mari de 200/100 și 180/110 în două manuale de cardiologie respectate în anii 1940. [8] Ediția din 1950 a manualului de medicină internă al lui Harrison încă susținea că hipertensiunea arterială asimptomatică nu trebuie tratată. [9]

Una dintre cele mai bune ilustrații de caz ale istoriei naturale a hipertensiunii arteriale netratate a fost scrisă de unul dintre cei mai timpurii susținători ai tratamentului hipertensiunii arteriale, dr. Marvin Moser, și a descris istoricul medical al celui de-al 32-lea președinte al Statelor Unite, Franklin Roosevelt. [8] Sa observat pentru prima dată că domnul Roosevelt a suferit creșteri moderate ale TA la mijlocul anilor 1930. Hipertensiunea arterială netratată în cazul său a progresat de la niveluri moderate de consum, 160/90s mm Hg, la un nivel mai ridicat (>180/110 mm Hg) pe o perioadă de 7 ani. Acest lucru a fost asociat cu deteriorarea bruscă a sănătății domnului Roosevelt și cu dezvoltarea insuficienței cardiace progresive și cu decesul prematur (probabil din cauza accidentului vascular cerebral) în mai puțin de 1 an.

În acest capitol vom trece în revistă informațiile importante, deși în general mai vechi, din studiile epidemiologice și studiile clinice care au condus la concluzia clară și inevitabilă că TA crescută este asociată cu efecte adverse cardiovasculare și **169.**

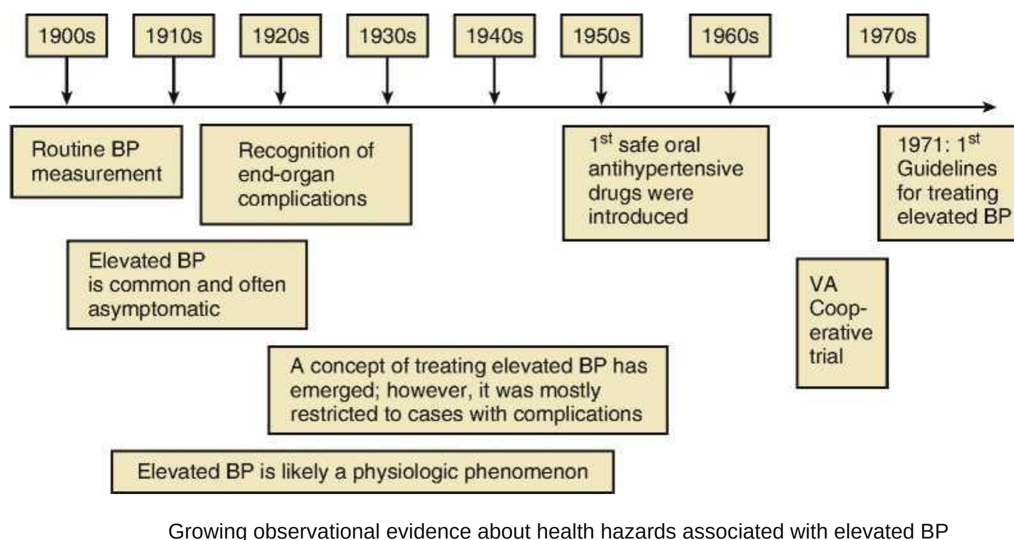


FIG. 18.1 Schematic model of the evolution of understanding and approaches to hypertension in the 20th century.

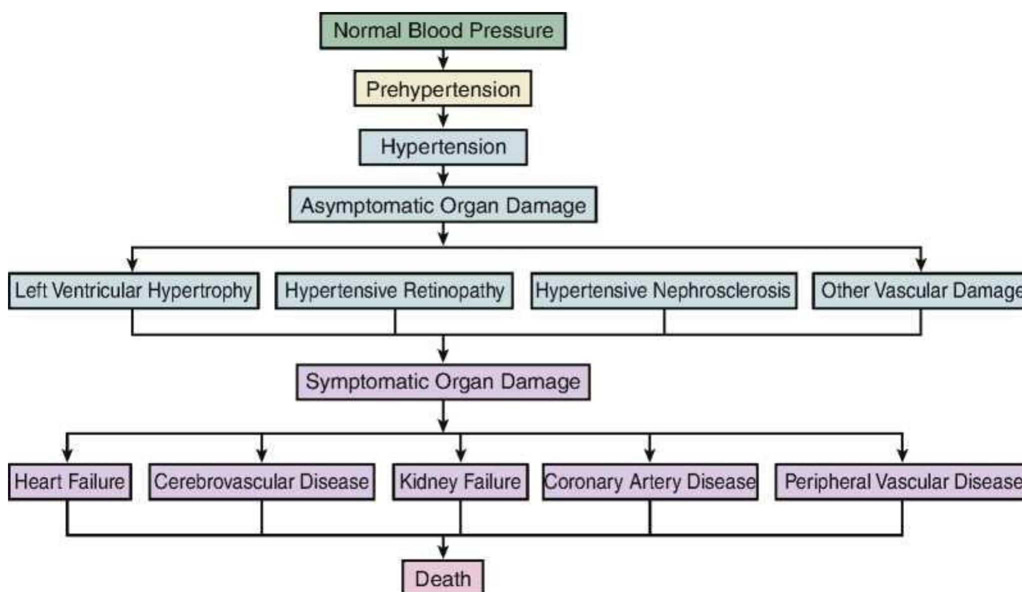


FIG. 18.2 Schematic model of untreated hypertension.

rezultate renale. Fig. 18.2 ilustrează cadrul discuției , care caracterizează în linii mari progresia prehipertensiunii la hipertensiune la afectarea organelor țintă la evenimentele clinice adverse și, în final, la moarte.

PREHIPERTENSIUNEA ŞI HIPERTENSIUNEA

Hipertensiunea arterială este de obicei precedată de o creștere treptată a TA de la valorile normale în intervalul prehipertensiv. Prehipertensiunea arterială este definită ca TAS de 120 până la 139 mm Hg și/sau TAD de 80 până la 89 mm Hg. [10] Deoarece hipertensiunea arterială este în cea mai mare parte asimptomatică, cu excepția cazului în care TA este măsurată în mod regulat, adesea nu este posibil să se detecteze când apar aceste tranziții. Cu toate acestea, există mai multe observații indirecte și directe care susțin progresia treptată a TA crescută. În primul rând, se știa din serii de rapoarte de asigurări de viață efectuate din anii 1920 până în anii 1960 și ulterior confirmate de National Health Examination Survey (NHES 1960 - 1962) și de trei separate Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1 la 3) că SBP și DBP medii tinde să crească odată cu îmbătrânirea. [11] NHANES 1 [12] a fost efectuat în 1971 până în 1974, când tratamentul hipertensiunii încă nu era uniform și a arătat că

TAS medie la 18 ani a crescut cu 0,2 mm Hg pe an până la 35 de ani, iar după aceea creșterea TAS medie se accelerează la o medie de 0,8 mm Hg pe an. Deși bărbații cu vârsta cuprinsă între 18 și 44 de ani au TAS medie mai mare în comparație cu femeile, cu diferența în TAS medie de până la 9 mm Hg, rata creșterii TAS medii pe an în rândul femeilor din grupa de vârstă 18-44 de ani depășește ratele creșterii TAS medii la bărbați, ducând la „egalizarea” după vârsta medie de 55 de ani. TAS la femei începe să depășească TAS medie la bărbați cu până la 4 până la 6 mm Hg. DBP medie la bărbați crește odată cu îmbătrânirea; cu toate acestea, rata creșterii DBP este mai puțin pronunțată în comparație cu PAS. Spre deosebire de TAS medie, DBP medie la femei crește între 18 și 64 de ani și apoi rămâne stabilă ulterior. În plus, DBP medie la bărbați depășește media DBP la femei până la vârsta de 54 de ani și devine similară după vârsta de 55 de ani. Pe măsură ce TA medie crește odată cu vârsta, proporția persoanelor cu prehipertensiune și hipertensiune arterială crește și cu vârsta. Prevalența PAS de 140 sau mai mare și/sau PAD de 90 mm Hg sau mai mare la vârsta de 18 până la 34 de ani la bărbați și femei este de 13,8% și, respectiv, 6,3% și crește la 65% și, respectiv, 74%, la grupa de vârstă 65 până la 74 de ani (NHANES 1974 la 1974).

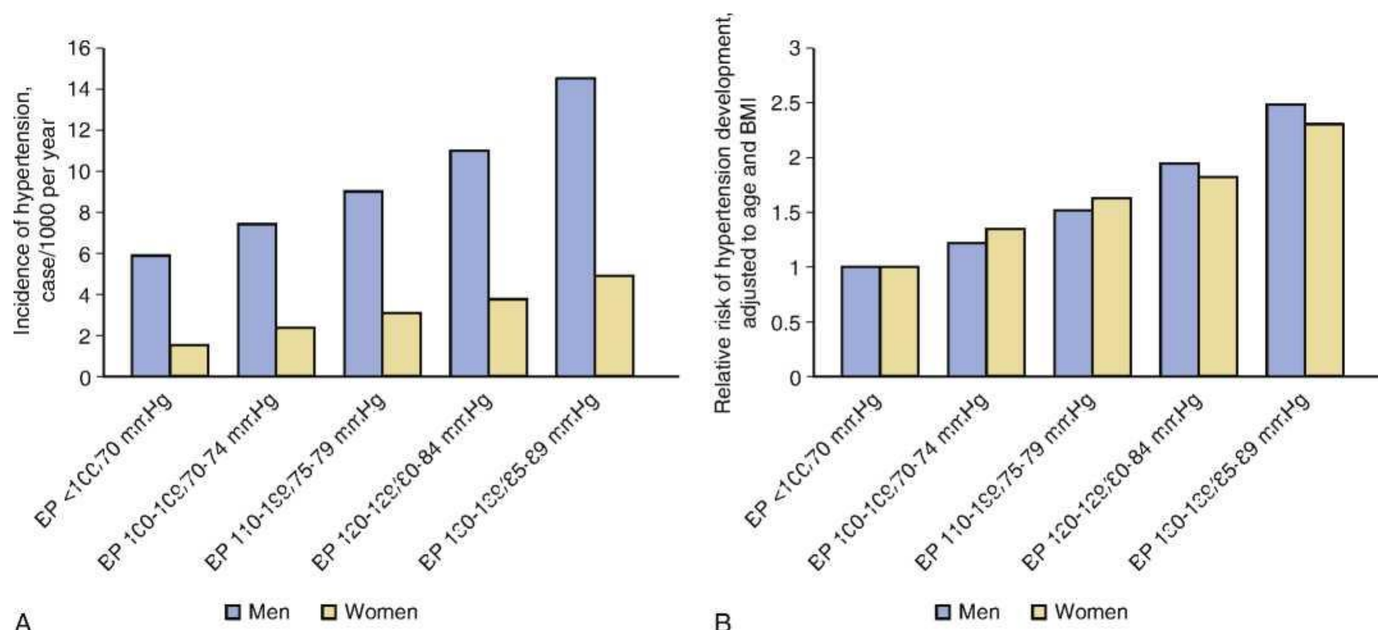


FIG. 18.3 Incidence of hypertension among adolescents with normal baseline blood pressure or prehypertension during 17 years of follow-up. *BP,* Blood pressure. *(From Tirosh A, Afek A, Rudich A, et al. Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults: a study of 26,980 teenagers.* Hypertension. *2010;56:203-209.)*

Mai multe studii prospective de cohortă au analizat ratele de progresie a normotensiunii și prehipertensiunii până la hipertensiune arterială . Studiul Framingham Heart Study (FHS) a fost inițiat în 1948 și a inclus 5209 bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 30 și 62 de ani, care au fost urmăriți ulterior timp de peste 30 de ani. [13] Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 26 de ani, 23,6% și 36,2% dintre bărbații și femeile cu TA normală (definită ca TAD <85 mm Hg) la linia inițială au dezvoltat hipertensiune arterială (definită ca TAD ≥ 95 mm Hg), comparativ cu 54,2% și 60,6% dintre bărbați și femei cu - hipertensiune arterială prealabilă (de 85 mm Hg) la 8 mm Hg. linia de bază. În analiza ajustată în funcție de vârstă, prezența prehipertensiunii a fost asociată cu un risc de 3,4 ori mai mare de hipertensiune arterială ulterioară atât la bărbați, cât și la femei, în comparație cu TA normală la momentul inițial. [13] Studiul de cohortă prospectiv privind stilul de viață metabolic și evaluarea nutriției la adulți tineri a evaluat - dezvoltarea hipertensiunii arteriale la 26.980 de adolescenți cu vârsta medie de 17,4 ani. [14] În general, 12,4% dintre adulții tineri cu TA normală (TA <120/80 mm Hg) și 17,1% dintre adulții tineri cu prehipertensiune arterială (TA 120 până la 139/80 până la 89 mm Hg) au dezvoltat hipertensiune arterială pe o perioadă de maximum 17 ani de urmărire, incidența hipertensiunii în rândul bărbaților fiind de patru ori mai mare decât la femei (in comparație cu fig.3.18). Într-o analiză de regresie Cox ajustată pentru vârstă și indicele de masă corporală (IMC), incidența cumulativă a hipertensiunii arteriale a crescut treptat pentru fiecare creștere cu 10/5 mm Hg a TA față de valoarea inițială a TA mai mică de 100/70 mm Hg, fără dovezi pentru un prag vechi (Fig. 18.3B) . Într-o investigație mai modernă, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY), în timpul urmăririlor de 2 și 4 ani, 40% și, respectiv, 60% dintre indivizii cu prehipertensiune au dezvoltat hipertensiune arterială susținută. [15] Există un model consistent între factorii de risc nemodificabili (vârsta în creștere, rasă afro-americană) și modificabili (greutate) care s-au dovedit că accelerează ratele de conversie a prehipertensiunii la hipertensiune arterială.

HIPERTENSIUNEA NETRATATĂ ȘI LEZIUNEA SUBCLINICĂ A ORGANULUI ȚINTĂ

Hipertrofie ventriculară stângă

FHS a demonstrat un risc substanțial mai mare de boli coronariene clinice viitoare la persoanele cu electrocardiografică (ECG) sau hipertrofie ven triculară stângă (LVH) ecocardiografică. [16,17] În serii timpurii de pacienți cu hipertensiune (înainte de apariția terapiei medicamentoase), LVH ECG a fost foarte frecvent găsită la diagnostic (de obicei ~ 40% până la 60% au fost afectate) și a fost găsită o prevalență mult mai mare în timpul urmăririi. Janeway, în raportul său din 1912, a demonstrat că la pacienții cu TAS mediană între 200 și 220 mm Hg LVH pe baza examenului fizic a fost prezentă la 75,7% dintre pacienți. [18] Majoritatea pacienților cu LVH (81%) au prezentat LVH ușoară până la moderată la examenul fizic (definită ca prezența a una sau două din următoarele trei constatări: suprafață mărită de percuție cardiacă, deplasarea în jos a apexului diacului auto și ridicarea impulsului cardiac în sus). Cu toate acestea, LVH severă (definită ca prezența tuturor celor trei constatări) a fost găsită la 22,8% dintre pacienții care au decedat în timpul urmăririi, în comparație cu 7,8% dintre pacienții care erau încă în viață ($p < 0,001$). Într-o serie de 500 de pacienți hipertensivi consecutivi (vârsta medie 32 de ani) fără afectare a organului țintă la momentul inițial, Perera [19] au raportat în 1955 că în timpul a 20 de ani de urmărire medie, 59% până la 74% dintre pacienți au dezvoltat HVS (detectată prin electrocardiogramă sau, respectiv, radiografie toracică), după care au mai trăit doar 6 sau 8 ani (în medie). S-a demonstrat că LVH se corelează cu nivelurile TA sistolică și diastolică. [20,21] O altă dovadă puternică care susține relația dintre hipertensiune arterială și LVH provine din studiile clinice, cum ar fi studiul de reducere Losartan Intervention For Endpoint (LIFE), care a arătat că terapia cu medicamente antihipertensive reduce LVH, care la rândul său a fost asociat cu reducerea evenimentelor cardiovasculare. [22] În general, LVH este mai strâns legată de TA sistolică decât diastolică. S-a observat că pacienții cu hipertensiune sistolică izolată netratată au avut HVS semnificativ similar în comparație cu pacienții cu hipertensiune arterială combinată (creșterea atât a TA sistolică cât și a TA diastolică), în ciuda TA medie mai mică cu 12 mm Hg la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică izolată. [23]

Albuminurie

Excreția urinară de albumină (EAU) care depășește valorile normale (≥ 30 mg de albumină per gram de creatinină sau ≥ 30 mg pe 24 de ore) la pacienții cu hipertensiune arterială este considerată un marker al disfuncției endoteliale extinse și este asociată cu

alte leziuni asimptomatice ale organelor, cum ar fi HVS, grosimea intimei carotidei, retinopatia hipertensivă și risc mai mare de boală cardiovasculară simptomatică (CVD). [24,25] EAU anormale sunt, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de progresie a disfuncției renale și de dezvoltare a bolii renale în stadiu terminal (IRST) la pacienții cu hipertensiune arterială (HTN). [26,27] EAU, chiar și în intervalul normal, au corelat pozitiv cu nivelurile de TA. [28,29] EAU anormale este o descoperire comună la pacienții cu hipertensiune arterială netratată, deși prevalența variază în diferite cohorte. Într-un studiu care a implicat 127 de pacienți cu hipertensiune arterială în stadiul 1 netratat (TA medie 150,1 ± 16,9/96,7 ± 8,5 mm Hg), 24,4% dintre pacienți s-au dovedit a avea microalbuminurie (microalbumină urinară ≥ 30 mg la 24 de ore). [30] TAS și TAD măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (ABPM) pe 24 de ore s-au corelat cel mai bine cu prezența microalbuminuriei. [30] Un alt studiu a constatat o prevalență și mai mare a microalbuminuriei la până la 40% dintre persoanele netratate cu hipertensiune arterială în stadiul 1. [31] Cu toate acestea, un studiu care a implicat un număr mai mare (787) de persoane hipertensive netratate a găsit rate mai scăzute de anormale EAU la 6,7%. [32] Microalbuminuria la persoanele hipertensive este asociată cu o rată mai rapidă de scădere a ratei de filtrare glomerulară (GFR) în comparație cu EAU normale. Într-un studiu care a implicat 141 de persoane hipertensive urmărite timp de 7 ani, o analiză ajustată a arătat că rata scăderii RFG estimată (eGFR) a fost mai rapidă la pacienții cu microalbuminurie decât la cei cu EAU normale (scădere de 12,1 ± 2,77 mL pe min, față de 7,1 ± 0,88 mL pe minut, *respectiv* <0,0,88 mL pe minut). [25]

Modificări microvasculare retiniene

Dintre leziunile asimptomatice ale organelor țintă, modificările microvasculare retiniene sunt de departe cea mai frecventă constatare la pacienții cu hipertensiune arterială netratată. Retinopatia hipertensivă a fost evidentă prin retinografie nonmidriatică la până la 85% din 437 de persoane hipertensive netratate. [33] În comparație, LVH se găsește în mod obișnuit la până la 44% dintre pacienți, urmată de grosimea intimei carotide în 21,8%, microalbuminurie în 14,6% și concentrație crescută a creatininei serice (SCr) la 11% dintre pacienții cu hipertensiune arterială netratată la momentul diagnosticului. [34] Din punct de vedere istoric, retinopatia hipertensivă a jucat un rol foarte important în evaluarea afectarii organelor țintă în epoca înainte ca medicamentele antihipertensive să fie disponibile, dar incidența și progresia ei au fost reduse de la apariția terapiei antihipertensive. [35] Papiledem sau grad

Retinopatia hipertensivă IV, semnul distinctiv al hipertensiunii maligne , a fost puternic asociată cu mortalitatea la indivizii cu hipertensiune arterială netratată. [36] Cu toate acestea, chiar și gradele inferioare ale retinopatiei hipertensive au implicații prognostice importante și sunt asociate cu o mortalitate crescută de toate cauzele și accident vascular cerebral. [37,38]

HIPERTENSIUNEA ȘI MORTALITATEA NETRATATE

De îndată ce măsurătorile de rutină ale TA au devenit disponibile, a fost rapid evident că persoanele cu o creștere ușoară a TA și care rămân asimptomatici au suferit deces mai devreme în comparație cu persoanele cu TA normală. Theodore C. Janeway a publicat cea mai timpurie descriere a mortalității în rândul a 458 de persoane cu hipertensiune arterială în 1913. [18] Cohorta lui a fost limitată la pacienții cu PAS mai mare de 165 mm Hg; prin urmare, excluzând observațiile la indivizii cu creșteri mai ușoare ale TA, Janeway a remarcat că 21,8% dintre pacienți au murit în decurs de 1 an de la diagnosticul de hipertensiune arterială și rata mortalității la 5 ani a fost de 42,5%. Mediana TAS la supraviețuitori a fost de 200 mm Hg în comparație cu o TAS mediană de 220 mm Hg la persoanele care au murit. Cele mai frecvente cauze de deces au fost insuficiența cardiacă (32,6%), uremia (25%), apoplexia cerebrală (15,8%) și angina (5,4%). Janeway a analizat relația dintre TA și cauza decesului și a constatat că pacienții care decedau din cauza anginei pectorale au avut cea mai mică medie a TA, în intervalul 175 până la 180 mm Hg; în timp ce pacienții care au murit din cauza insuficienței cardiace și uremie au avut o TAS mediană în intervalul 215 până la 220 mm Hg. O TAS mediană mai mare a fost asociată cu moartea prin apoplexie cerebrală (225 până la 230 mm Hg) și edem pulmonar (245 până la 250 mm Hg). Vârsta medie de 50 până la 59 de ani a fost similară la bărbați și femeile care au murit din cauza insuficienței cardiace și uremie, în timp ce vârsta medie a decesului din cauza accidentului vascular cerebral a fost cu 10 ani mai devreme la bărbați (50 până la 59 de ani), comparativ cu femeile (60 până la 69 de ani).

Industria asigurărilor de viață a fost campion în detectarea și raportarea asocierii adverse dintre nivelurile ridicate de TA și mortalitate la un nivel mare de populație, deși analiza a inclus un număr disproporționat mai mare de bărbați de vârstă mijlocie angajați. Studiul asupra deficiențelor medicale din 1929 [39] au implicat informații despre aproximativ 1.200.000 de asigurați și au raportat că ratele de mortalitate supraașteptate (O/E) observate în toate grupele de vârstă (24 până la ≥ 65 de ani) cu TAS mai mare de 5 mm Hg peste TAS medie specifică vârstei a fost de 1,74, chiar dacă nivelurile medii ale TA au fost sub 140/90 mm.

TABLE 18.1 All-Cause Mortality and Cardiac and Renal Outcomes in the Build and Blood Pressure Study 1959 and the Build and Blood Pressure Study 1971 to 1974

	BLOOD PRESSURE 138/83 TO 147/92 mm Hg	BLOOD PRESSURE 148/93 TO 167/97 mm Hg	BLOOD PRESSURE 168/93 TO 177/102 mm Hg
All-Cause Mortality (Excess Over the Standard)			
Build and Blood Pressure Study 1959	48%	Not reported	137%
Build and Blood Pressure Study 1971 to 1974	42%	93%	119%
Death From CAD (Excess Over the Standard)			
Build and Blood Pressure Study 1959	61%	Not reported	140%
Build and Blood Pressure Study 1971 to 1974	51%	137%	59%
Death From Cerebral Hemorrhage (Excess Over the Standard)			
Build and Blood Pressure Study 1959	131%	Not reported	480%
Build and Blood Pressure Study 1971 to 1974	62%	140%	321%
Death From Coronary Heart Disease (Excess Over the Standard)			
Build and Blood Pressure Study 1959	Not reported	Not reported	Not reported
Build and Blood Pressure Study 1971 to 1974	136%	312%	258%
Death From Renal Disease (Excess Over the Standard)			
Build and Blood Pressure Study 1959	160%	Not reported	350%
Build and Blood Pressure Study 1971 to 1974	21%	23%	250%

CAD, Coronary artery disease.

Hg. Raportul de mortalitate O/E a fost crescut în continuare la 2,05, 2,65 și 3,84 la persoanele cu PAS 25 până la 34, 34 până la 45 și, respectiv, mai mare de 45 mm Hg peste mediile specifice vârstei. Cauzele decesului nu au putut fi evaluate la întregul grup de indivizi cu TA crescută; cu toate acestea, un eșantion limitat de 200 de indivizi cu TA peste medie a arătat că incidența morții cerebrovasculare și a bolii coronariene au fost de 3,5 și, respectiv, de 2,75 ori mai mari decât media. Descoperirile privind creșterea mortalității odată cu creșterea nivelului TA au fost coroborate cu diferențe minore în Studiul de construcție și tensiune arterială din 1959 și 1971 până în 1974. [40,41] În plus, ultimele două studii au demonstrat, de asemenea, o creștere treptată a mortalității O/E cu creșteri peste media DBP. De asemenea, a fost posibil să se evalueze mai granular cauzele decesului în rândul persoanelor hipertensive. Persoanele cu o TA în intervalul 138/83 până la 147/92 și 148/93 până la 167/97 mm Hg au prezentat mortalitate de toate cauzele standard, boala coronariană, hemoragie cerebrală, boală hipertensivă cardiacă și boală renală (Tabelul 18.1).

John Fry a publicat observații similare de la cohorta de 704 de indivizi cu hipertensiune arterială netratată, care au fost urmăriți între 1949 și 1969. [42] Diagnosticul de hipertensiune arterială în studiul său sa bazat pe DBP de 100 mm Hg sau mai mare. A existat o relație inversă între ratele de deces O/E și vârsta până la 70 de ani. Indivizii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 30 și 39 de ani, 40 până la 49 de ani, 50 până la 59 de ani, 60 până la 69 de ani și peste 70 de ani aveau 7,5, 4,9, 2,2, 1,15, 0,9 ori mai mult decât probabil de 0,9 ori . omologii normotensivi. Similar cu raportul lui Janeway, cele mai frecvente cauze de deces au fost moartea cardiacă (aproximativ 50%) și moartea cerebrovasculară (25%).

Studiul cooperativ al Administrației Veteranilor (VA) care - investighează rolul scăderii tensiunii arteriale cu medicamente antihipertensive la persoanele care nu au fost tratate niciodată cu DBP de 90 mm Hg sau mai mare, a avut un braț de control cu placebo și nu a primit niciun tratament activ, ceea ce a oferit informații importante despre istoria naturală a hipertensiunii netratate. [43,44] Rezultatele acelui studiu au fost raportate pentru două cohorte separate. Primul manuscris a descris rezultatele în rândul a 143 de persoane cu DBP între 115 și 129 mm Hg și randomizate la tratament antihipertensiv față de un grup de control placebo. [43] La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 51 de ani, iar TA medie a fost de 187/121 mm Hg. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 15,7 luni, 27 de evenimente adverse majore BCV au avut loc la pacienții netratați, inclusiv 4 decese (3 din catastrofa anevrismului de aortă abdominală și 1 moarte subită). Evenimentele rămase au inclus hipertensiune arterială accelerată cu retinopatie hipertensivă de gradul 3 și 4, insuficiență cardiacă congestivă (ICC), accident cerebrovascular (ACV), boală coronariană (CAD) și 2 cazuri de insuficiență renală. În schimb, în grupul tratat, TA a scăzut de la valoarea inițială 186/121 mm Hg la 143/91 mm Hg pe parcursul a 20,7 luni de urmărire. Nu au existat decese și doar 1 CVA în grupul tratat. A doua cohortă a inclus 380 de indivizi cu DBP între 90 și 114 mm Hg, care au fost randomizați în brațul de tratament activ (186 de pacienți) sau placebo (194 de pacienți). [44] Vârsta medie a pacienților din grupul de control a fost de 50,5 ani, iar TA medie a fost de 162/104 mm Hg. Pe parcursul a 3,9 ani de urmărire, TAS și TAD au crescut cu 4,2 mm Hg și, respectiv, 1,2 mm Hg, la placebo. În plus, 20 de pacienți (10,3%) au dezvoltat DBP în mod constant crescut mai mult de 124 mm Hg. Un total de 19 pacienți au murit în grupul de control. Au existat un total de 56 de evenimente morbide în grupul de control: 20 (10,3%) pacienți au prezentat evenimente cerebrovasculare, 11 (5,7%) pacienți au avut insuficiență cardiacă congestivă, 13 (6,7%) pacienți au avut evenimente de boală coronariană și 3 (1,6%) pacienți au prezentat boală renală progresivă. În schimb, TA a scăzut la pacienții tratați de la o valoare medie inițială a TA de 165/105 mm Hg cu 27,2/17,4 mm Hg; Au fost observate 8 decese pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 3,7 ani (risc relativ [RR] 0,44, $p < 0,001$). Numărul de evenimente mor bid a fost, de asemenea, redus semnificativ cu hipertensiune arterială

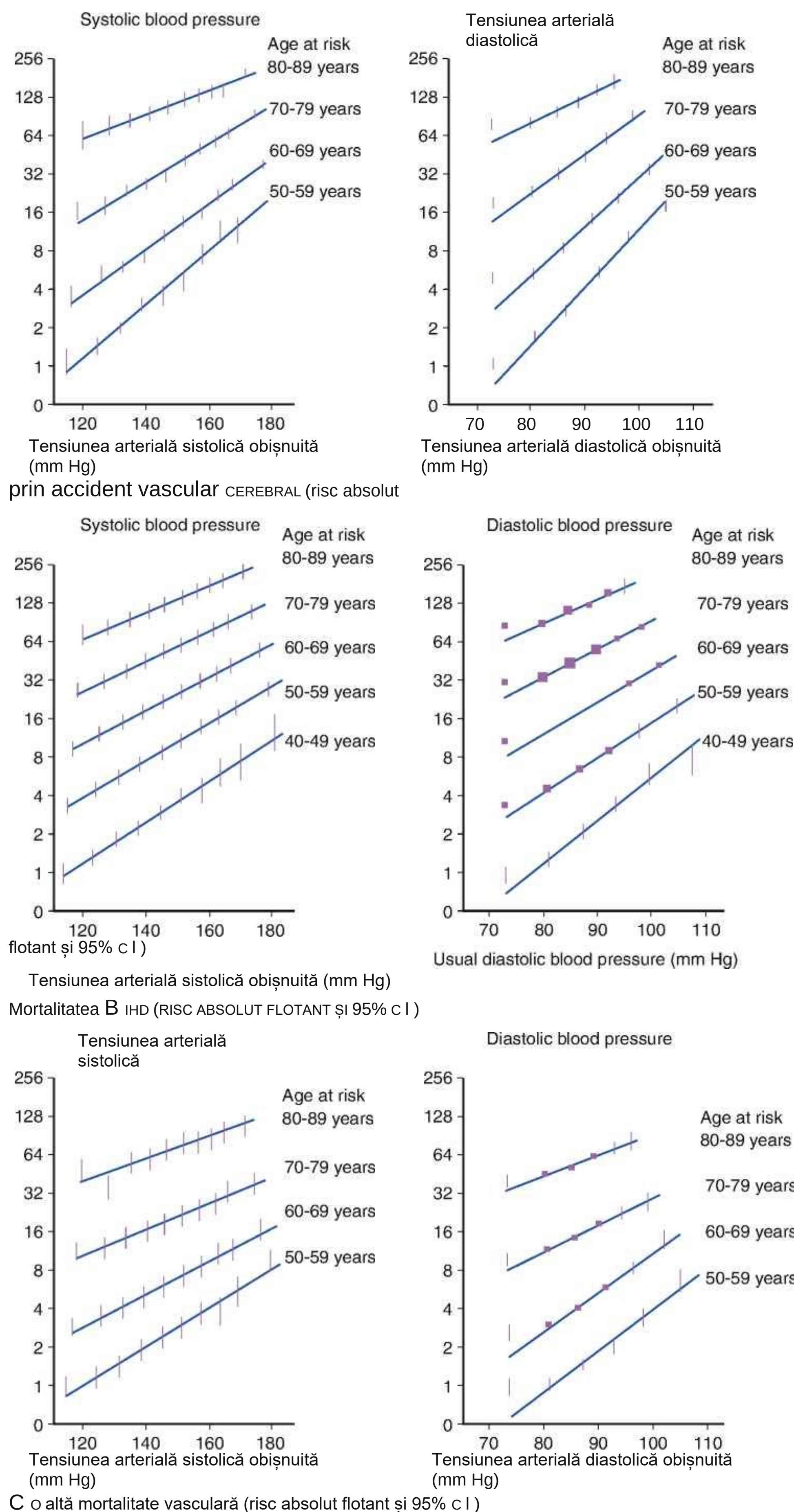
tratament. Evenimentele CVA au apărut la 5 (2,7%) (RR 0,26, $p = 0,003$) și CAD la 5 (2,7%) (RR 0,40, $p = 0,066$) dintre pacienții tratați și nu au fost observate ICC sau evenimente renale. În general, tratamentul hipertensiunii a dus la o reducere cu 70% a rezultatelor combinate ale mortalității de toate cauzele, hipertensiunii arteriale necontrolate și evenimentelor morbide în rândul persoanelor cu DBP inițial între 90 și 114 mm Hg. De remarcat, evenimentele adverse au fost mai pronunțate la pacienții netratați cu TA inițială mai mare. De exemplu, evenimentele adverse au apărut la 15,3% dintre pacienții cu TAS mai mică de 165 mm Hg, comparativ cu 42,7% la pacienții cu TAS inițială de 165 mm Hg sau mai mare. În mod similar, evenimentele adverse au fost mai mari la pacienții cu TAD inițială mai mare: 25% dintre pacienții cu TAD inițială de 90 până la 104 mm Hg au avut evenimente morbide, comparativ cu 31,8% dintre pacienții cu TAD de 105 până la 114 mm Hg. Nu este surprinzător, prin urmare, că efectul reducerii TA a fost, de asemenea, mai pronunțat la cei cu o tensiune inițială mai mare. De exemplu, la pacienții cu TAS inițială mai mică de 165 mm Hg sau TAD de 90 până la 104 mm Hg, reducerea evenimentelor morbide cu tratamentul hipertensiunii arteriale a fost de 40% și, respectiv, 35%. Un efect mai pronunțat al tratamentului hipertensiunii arteriale a fost observat la pacienții cu TAS inițială de 165 mm Hg sau mai mare sau TAD între 105 și 114 mm Hg, unde reducerea evenimentelor morbide cu tratamentul hipertensiunii arteriale a fost de 64% și, respectiv, 75%. Aceste date susțin cu tărie că complicațiile și mortalitatea renale și cardiovasculare ridicate sunt direct atribuite TA crescute. În plus, rezultatele hipertensiunii arteriale netratate au variat cu vârsta în cadrul VA Cooperative Trial. [45] Pacienții cu vârsta peste 60 de ani au avut mai multe șanse de a muri, de a avea CVA sau ICC; în timp ce pacienții mai tineri de 50 de ani au avut mai multe șanse de a dezvolta hipertensiune arterială progresivă cu TAD mai mare de 124 mm Hg sau insuficiență renală. Cu toate acestea, incidența CAD nu pare să varieze cu vârsta.

Studiul de intervenție cu factori de risc multiplu (MRFIT) a evaluat relația dintre nivelurile de TA sistolică și diastolică și boala coronariană letală (CHD) în rândul 356.222 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 35 și 57 de ani examinați, dar nu au participat la studiul randomizat. Pe parcursul a 6 ani de urmărire, a existat o relație puternică, gradată, între nivelurile de PAS de la mai puțin de 115 mm Hg la 175 mm Hg sau mai mari și ale TAD de la mai puțin de 75 mm Hg la 115 mm Hg sau mai mari. [46] Descoperirea unei asocieri adverse între HTA sistolică izolată și mortalitatea CHD este, de asemenea, o contribuție importantă a acestui studiu.

Cea mai recentă și poate una dintre cele mai puternice dovezi ale relației dintre tensiunea arterială crescută și mortalitatea vasculară a venit odată cu publicarea Prospective Study Collaboration în 2002, care a inclus informații despre cauzele decesului în rândul a aproape 1 milion de participanți (958.074) din 61 de studii observaționale prospective individuale despre TA și mortalitate. [47] Folosind corelația dependentă de timp, această meta- analiză a demonstrat că TAS și TAD obișnuite (sau media pe termen lung) au corelat puternic și direct cu accidentul vascular cerebral, boala cardiacă ischemică și alte rate de mortalitate legate de vascular (Fig.18.4). La vârste cuprinse între 40 și 69 de ani (indiferent de sex), fiecare diferență de 20 mm Hg în PAS sau 10 mm Hg în DBP față de TA 115/75 mm Hg a fost asociată cu o creștere de peste două ori a ratelor de deces prin accident vascular cerebral, o creștere de două ori a ratelor de deces prin boala cardiacă ischemică și alte rate de deces vasculare. Deși diferențele proporționale ale ratelor de deces sunt mai mici la persoanele cu vârsta peste 80 de ani, având în vedere incidența mai mare a evenimentelor vasculare, diferența anuală a riscurilor absolute de deces vasculară este mai mare la vârsta înaintată.

HIPERTENSIUNEA NETRATATĂ ȘI BOLI CARDIOVASCULARE CLINICE

Este important de subliniat faptul că poate fi dificil de a discerne efectul pur al hipertensiunii netratate asupra BCV, deoarece pacienții cu TA crescută au adesea alți factori de risc cardiovascular concomitenți. Cu toate acestea, similar cu mortalitatea de orice cauză, există dovezi observaționale incontestabile care susțin o legătură directă



SMOCHIN. 18.4 Rata mortalității cardiovasculare în fiecare deceniu de vârstă față de tensiunea arterială obișnuită la începutul deceniului respectiv. (A) Rata mortalității prin accident vascular cerebral la fiecare deceniu de vârstă față de tensiunea arterială obișnuită la începutul fiecărui deceniu. (B) Rata mortalității prin boala cardiacă ischemică în fiecare deceniu

de vârstă față de tensiunea arterială obișnuită la începutul fiecărui deceniu. (C) Altă rată a mortalității vasculare în fiecare deceniu de vârstă față de tensiunea arterială obișnuită la începutul fiecărui deceniu. *(Adaptat după Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Colaborare pentru studii prospective. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite pentru mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți la 61 de ani prospectivi studii.* Lancet. *2002;360:1903-1913.)*

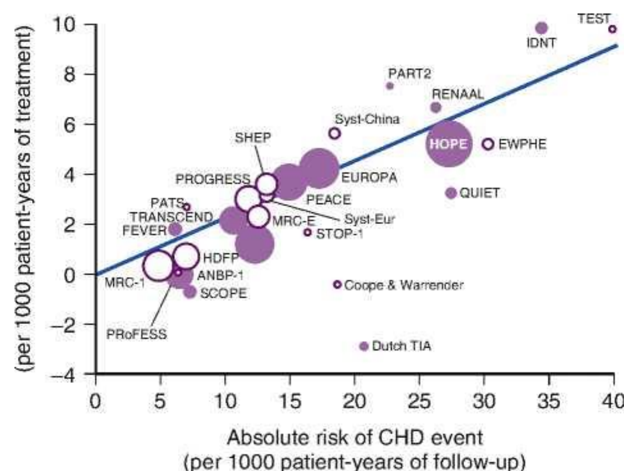
între hipertensiunea arterială netratată și BCV. În plus, îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare prin tratamentul antihipertensiv întărește și mai mult asocierea dintre BCV și hipertensiune arterială.

Boala coronariană

Deși, prevalența CHD variază în funcție de vârstă, numărul și severitatea factorilor de risc total și regiunile geografice, hipertensiunea arterială este de departe cel mai important pericol pentru CHD datorită prevalenței sale ridicate la nivelul populației. [48] În general, incidența evenimentelor nefatale CHD este de până la două ori mai mare decât a evenimentelor fatale CHD. Au fost raportate diferențe între cei studiați devreme în ceea ce privește dacă presiunea sistolică sau diastolică sau pulsul (PP) se corelează mai bine cu CHD. O analiză detaliată a FHS a demonstrat că asocierea dintre diferitele măsuri ale TA variază la vârste diferite. [49] De exemplu, la persoanele cu vârsta sub 50 de ani, fiecare creștere cu 10 mm Hg a TAS a prezis în mod clar evenimentele CHD (raportul de risc [HR] 1,14, intervalul de încredere [IC] 95% 1,06 până la 1,24). În aceeași grupă de vârstă, DBP a fost un predictor și mai puternic al viitoarei CC (HR 1,34, IC 95% 1,18 până la 1,51, pentru fiecare creștere de 10 mm Hg); întrucât asocierea dintre PP și CHD nu a fost semnificativă. În rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani și peste 59 de ani, doar TAS (HR 1,08, p = 0,01 și 1,17, p < 0,001 pentru cele două categorii de vârstă, respectiv) și PP (1,11, p = 0,02 și 1,24, p < 0,001, respectiv 1,24, p < 0,001) au prezis viitorul, respectiv CHD pentru cele două categorii de vârstă. [49] În mod similar, MRFIT a arătat asocieri independente atât pentru TAS, cât și pentru DBP la momentul inițial cu mortalitatea ulterioară prin CHD, deși TAS a fost un predictor mai puternic decât DBP. [50]

Având în vedere relația puternică dintre BP și CHD, BP a fost încorporată în calculatoarele de risc de CHD. De exemplu, al treilea raport al Programului național de educație pentru colesterol (NCEP) a indicat că o TAS netratată mai mare de 160 mm Hg nu crește riscul de CHD la 10 ani la un bărbat sau o femeie foarte tânăr și cu risc scăzut, dar crește riscul cu 16% la o femeie în vârstă cu alți factori de risc. La persoanele cu risc ridicat , o TAS netratată între 140 și 159 mm Hg crește riscul de CHD la 10 ani cu mai mult de 6% (la un bărbat) sau cu mai mult de 13% (la o femeie). [51] Mai recent, Ghidul Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) din 2013 privind evaluarea riscului cardiovascular [52] a declarat că la adulții albi non-hispanici cu vârsta cuprinsă între 45 și 50 de ani tratați cu hipertensiune arterială sau TAS netratată de 160 mm Hg sau mai mare sau TAD de 100 mm Hg sau mai mare este un factor de risc major pentru CHD și se traduce printr-un risc de CHD pe parcursul vieții de 39% până la 50%. TAS netratată de 140 până la 160 mm Hg sau TAD de 90 până la 100 mm Hg și TAS de 120 până la 139 mm Hg sau TAD de 80 până la 89 mm Hg, chiar și în absența diabetului și a fumatului, prezintă un risc de 39% până la 46% și, respectiv, 26% până la 36%, riscul de CHD pe viață. [52]

Dovezi suplimentare pentru asocierea dintre TA crescută și CHD provine din studiile clinice de tratament al hipertensiunii arteriale cu placebo sau fără brațe de tratament. Fig. 18.5 arată, pe axa x, gama largă de risc absolut pentru CHD (calculat ca evenimente CHD la 1000 pacient-ani de urmărire) în 26 de studii clinice cu un braț placebo/fără tratament, în care fiecare braț randomizat a inclus cel puțin 50 de subiecți care au prezentat un eveniment CHD (decesul miocardic non-farctal sau CHD). Riscul absolut al unui eveniment CHD a variat foarte mult în aceste studii, probabil pentru că au înrolat populații foarte diferite. Numărul de evenimente CHD prevenite (la 1000 pacient-ani de tratament) s-a corelat semnificativ (r = 0,74, p < 0,001) cu riscul absolut de evenimente CHD în grupul netratat (adică cei cu un istoric natural nemodificat de hipertensiune arterială netratată). Această relație are implicații economice importante, deoarece cei cu cel mai mare risc absolut beneficiază cel mai mult de pe urma terapiei. Corelația a fost neschimbată atunci când numai cele 15 studii care nu au utilizat nicio terapie medicamentoasă activă în grupul placebo au fost analizate separat (r = 0,72, p < 0,001).



SMOCHIN. 18.5 Corelația dintre riscul absolut de boală coronariană (CHD) și numărul de evenimente coronariene prevenite la 1000 pacient-ani de tratament. Relația de cor (r = 0,74, p < 0,001 neponderat, sau r = 0,78, p < 0,001, ponderat pentru numărul de evenimente) între riscul absolut al unui eveniment CHD (calculat la 1000 de pacienți-ani de urmărire) în 26 de studii clinice care au implicat un tratament cu placebo sau fără placebo (nici un tratament cu placebo sau fără tratament cu placebo *)* alte medicamente antihipertensive și numărul de evenimente coronariene prevenite la 1000 pacient-ani de tratament. Valorile de pe axa x denotă variabilitatea largă a istoriei naturale a hipertensiunii arteriale (netratate) în grupurile de control în studiile clinice. Cercurile sunt desenate cuprinzând o zonă proporțională cu numărul de evenimente CHD din studiu. *ADVANCE,* Acțiune în Diabet și Boală Vasculară: Evaluare Controlată preterAx și diamicroN; *ANBP-1,* Australian National Blood Pressure Trial nr. 1; *Coope & Warrender,* studiu Coope și Warrender; *TIA olandez,* studiu olandez asupra atacului ischemic tranzitoriu; *EUROPA,* EURo pean Reducerea evenimentelor cardiace cu Perindopril în boala coronariană stabilă; *EWPHE,* Grupul de lucru european pentru hipertensiune arterială la vârstnici; *FEVER,* Felodipine EVent Reduce trial; *HDFP,* Program de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale; *HOPE,* Evaluare pentru prevenirea rezultatelor cardiace; *IDNT,* Irbesartan Diabetes Nefropathy Trial; *MRC-E,* Medical Research Council Trial in Older Patients; *MRC-1,* Medical Research Council Trial (în hipertensiune arterială ușoară); *PARTEA 2,* Prevenirea aterosclerozei cu Ramipril Trial nr. 2; *PATS,* Studiu de tratament antihipertensiv post-accident vascular cerebral; *PEACE,* Prevenirea - evenimentelor cu inhibiție a enzimei de conversie a angiotensinei; *PROGRES,* Studiu privind protecția perin dopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent; *PROFESS,* Regim de prevenire pentru evitarea eficientă a celui de-al doilea accident vascular cerebral; *QUIET,* QUinapril Ischemic Events Trial; *RENAAL,* Reducerea obiectivelor în diabetul zaharat non-insulino-dependent cu studiul Angiotensin II Antagonist Losartan; *SCOPE,* Studiu privind cogniția și prognosticul la vârstnici; *SHEP,* Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici; *STOP,* Studiul suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială nr. 1; *Syst-China,* procesul de hipertensiune sistolică în China; Trial *Syst-Eur,* Hipertensiunea sistolica in Europa; *TEST,* TEnormin după AVC și AIT; *TRANSCEND,* Studiu de evaluare randomizată cu telmisartan la subiecți toleranți la aCe cu boală cardiovasculară.

Accident vascular cerebral

Asocierea dintre boala pulsului dur și apoplexie era cunoscută de milenii. Această corelație a fost confirmată fără echivoc cu instituirea măsurătorilor de rutină a TA și consolidată și mai mult de datele din studiile clinice antihipertensive care demonstrează reducerea ratei accidentelor vasculare cerebrale cu un control îmbunătățit al TA. În general, 80% până la 87% dintre accidentele vasculare cerebrale legate de hipertensiune arterială sunt ischemice, 10% sunt hemoragice, iar restul sunt hemoragii subarahnoidiene. Într-un studiu realizat în epoca hipertensiunii arteriale netratate (studiu inițiat în 1965) și care a implicat 2772 de persoane cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, incidența oricărui accident vascular cerebral și accident vascular cerebral ischemic a crescut progresiv odată cu creșterea valorii inițiale a TAS și TAD pe parcursul a 3 ani de urmărire. [53] De exemplu, ratele ajustate în funcție de vârstă, ajustate în funcție de sex și ajustate în funcție de rasă ale noilor accidente vasculare cerebrale totale și ischemice au fost de 47/1000 și, respectiv, 11/1000, la persoanele cu TAS mai mică de 130 mm Hg, 57/1000 și, respectiv, 19/1000, la indivizii cu TAS 30 până la 14 1 3 mm Hg, respectiv 141 mm Hg. 65/1000 și, respectiv, 20,5/1000 la indivizii cu PAS de 144 până la 179 mm Hg și, în continuare, a crescut la 135/1000 și, respectiv, 36/1000, la persoanele cu PAS de 180 mm Hg sau mai mare. Ratele ajustate în funcție de vârstă, ajustate în funcție de sex și ajustate în funcție de rasă ale noilor accidente vasculare cerebrale totale și ischemice în relație cu DBP inițial au fost de 50,5/1000 și 22,5/1000, respectiv , la indivizii cu DBP mai mică de 75 mm Hg, 76/1000, respectiv 76/1000, respectiv TA

la 76/1. 84 mm Hg, 79/1000 și, respectiv, 45/1000 la persoanele cu

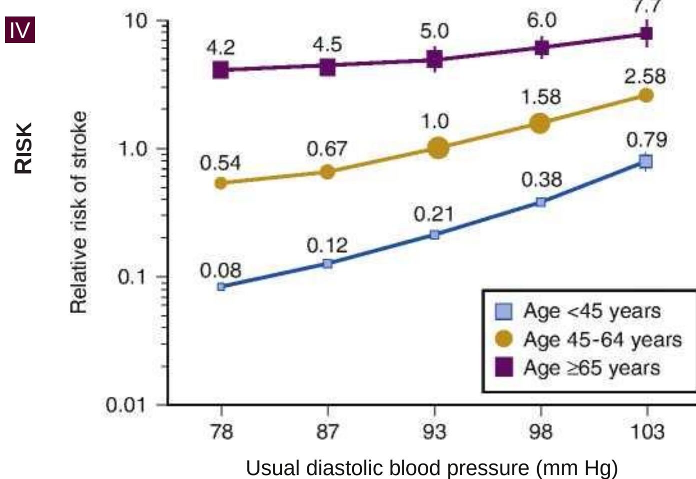
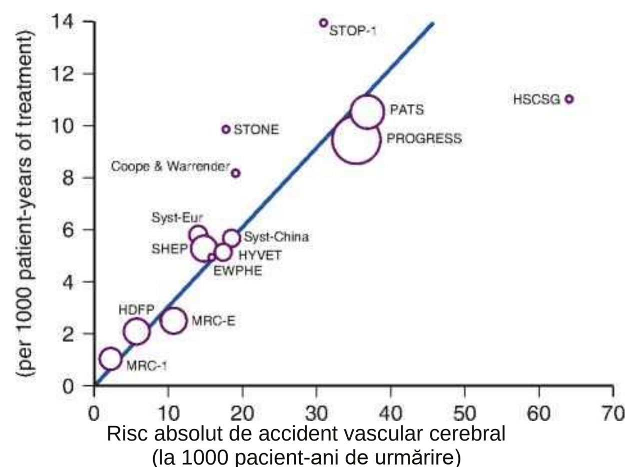


FIG. 18.6 The relationship of fatal or nonfatal stroke with usual diastolic blood pressure and age. Relative risk of fatal or nonfatal stroke in 448,415 persons followed for an average of 13 years, during which time 13,397 fatal or nonfatal strokes were observed. The normalized relative risk of 1.0 was assigned to the middle-aged (45 to 64 years old) individuals with usual diastolic blood pressure of 91 mm Hg. Note the exponential scale on the y-axis. Symbols encompass area in proportion to the number of strokes for each group; standard deviations are shown when they extend beyond the symbol. *(Data from Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration.* Lancet. *1995;346(8991-8992):1647-1653.)*



SMOCHIN. 18.7 Corelația dintre riscul absolut de accident vascular cerebral și numărul de evenimente de accident vascular cerebral prevenite la 1000 pacient-ani de tratament. Corelația (r = 0,76, p < 0,001 neponderat, sau r = 0,82, p < 0,001, ponderat pentru numărul de accidente vasculare cerebrale) între riscul absolut de accident vascular cerebral (calculat la 1000 de pacienți-ani de urmărire) în 15 studii clinice care au implicat un tratament antihipertensic eficient sau fără tratament antihipertensic, versus un număr de tratament antihipertensic eficient sau fără placebo. la 1000 pacient-ani de tratament. Valorile de pe axa x denotă variabilitatea largă, de 28 de ori, a istoriei naturale a hipertensiunii arteriale (netratate) care progresează spre accident vascular cerebral în grupurile de control în studiile clinice. Cercurile sunt desenate cuprinzând o zonă proporțională cu numărul de lovituri din probă. Acronimele studiilor sunt identice cu cele din Fig. 5, cu adăugarea următoarelor: *HSCSG,* Hypertension-Stroke Cooperative Study Group; *HYVET,* Hyperten sion in the Very Elderly Trial; *STONE,* Shanghai Trial Of Nifedipine la vârstnici.

DBP 85 până la 94 mm Hg și, în continuare, a crescut la 95/1000 și, respectiv, 69/1000, la persoanele cu DBP 95 sau mai mare mm Hg. [53]

Mai multe studii și meta-analize au găsit asocieri pozitive similare între creșterea nivelurilor de TA și riscurile de accident vascular cerebral. [54] Pentru fiecare creștere cu 10 mm Hg a DBP obișnuită, riscul de accident vascular cerebral a crescut cu 84%. Efectul a fost deosebit de pronunțat la persoanele mai tinere, deși o tendință semnificativă există și până la 80 de ani. Nu au existat diferențe semnificative între bărbați sau femei, deși la afro-americani tendința a fost și mai puternică. În mod similar, FHS a arătat că, în timpul unei urmăriri de 36 de ani a cohortei inițiale de FHS, hipertensiunea arterială (definită atunci ca TA ≥ 160/95 mm Hg) a fost asociată cu un risc bienal de accident vascular cerebral ajustat în funcție de vârstă de 3,8 ori foarte semnificativ pentru bărbați (12,4 față de 3,206 ori pentru un eveniment de 1,206 ori pentru femei) (6,2 față de 2,4 evenimente la 100). Interesant este că în FHS, riscul absolut de accident vascular cerebral a fost de aproximativ 3,5 ori mai mic la bărbații și femeile hipertensivi decât pentru CHD; creșterea pentru CHD peste accident vascular cerebral la bărbații nehipertensivi a fost de aproximativ 6,8 ori, iar la femei de aproximativ patru ori.

Fig. 18.6 rezumă constatările referitoare la relația accidentului vascular cerebral fatal sau nefatal cu TA și vârsta. [55] O metaanaliza din 1990 a efectelor terapiei cu medicamente antihipertensive a arătat aproape toată reducerea așteptată a accidentului vascular cerebral (-46% ± 2%), în comparație cu îmbunătățirea așteptată bazată pe studiile epidemiologice (42% ± 6%). [56] Reducerea evenimentelor de accident vascular cerebral cu tratamentul hipertensiunii arteriale a fost deosebit de pronunțată în studiile anterioare din cauza prezenței unui braț placebo ca grup de comparație și parțial ca urmare a unor niveluri mult mai ridicate de TA la participanții înscriși.

În VA Cooperative Trial care a inclus 143 de indivizi cu DBP între 115 și 129 mm Hg care au fost randomizați pentru tratament antihipertensiv față de un grup de control care nu a primit niciun tratament (placebo), au existat patru accidente vasculare cerebrale și un atac ischemic tranzitoriu în rândul bărbaților alocați la placebo și doar un accident vascular cerebral nedebilitant în grupul tratat activ. [43] Deși acest lucru nu a fost analizat separat la momentul respectiv, a existat o reducere impresionantă a riscului relativ de 81% pentru accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în acel studiu. În al doilea studiu cooperativ VA care a înrolat pacienți cu DBP între 90 și 114 mm Hg, a existat o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral (20 versus 5, reducerea riscului relativ 74%, 95% CI, 32% până la 90%). [44] Studiul Cooperativ al Serviciului de Sănătate Publică din SUA, care a înrolat 389 de persoane hipertensive „ușor" a raportat, de asemenea, o reducere a riscului de accident vascular cerebral (6 față de 1, p = 0,13); cu toate acestea, rezultatele sale nu au atins o semnificație statistică posibil din cauza confuziei prin crossover-uri de tratament atribuite hipertensiunii arteriale necontrolate la mulți pacienți atribuiți inițial la pacienții cu placebo și o dimensiune mică a eșantionului. [57]

Fig. 18.7 arată variabilitatea mare a riscului de accident vascular cerebral (de-a lungul axei x) pentru indivizii înscriși în 15 studii care compară terapia antihipertensivă eficientă cu numai placebo sau niciun tratament în grupul de control. Au fost excluse din această analiză studiile care au prezentat o diferență foarte mică de BP între cele două grupuri randomizate (de exemplu, studiile în care fie au fost permise alte medicamente antihipertensive, fie au fost administrate beta-blocante persoanelor normotensive). Pacienții cu cel mai mare risc au fost cei cu antecedente de evenimente neurologice (de exemplu, Studiul privind protecția cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent [PROGRESS], Studiul tratamentului antihipertensiv post AVC [PATS], Grupul de studiu cooperativ pentru AVC) sau cu vârsta înaintată (de exemplu, Studiul suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială-1] [STOP-). La aceste persoane cu risc crescut, terapia medicamentoasă antihipertensive este destul de eficientă și chiar cost-eficientă în prevenirea unui accident vascular cerebral, așa cum arată valorile corespunzătoare pe axa y (accidentele vasculare cerebrale prevenite la 1000 pacient-ani de tratament). Dimpotrivă, persoanele cu risc foarte scăzut, cum ar fi cele din primul studiu al Consiliului de Cercetare Medicală privind hipertensiunea ușoară, au avut doar un accident vascular cerebral prevenit la fiecare 850 de pacienți tratați timp de un an.

Insuficienţă cardiacă

Tensiunea arterială crescută în mod persistent este factorul de risc major pentru insuficiența cardiacă , iar în paradigma clasică a bolii cardiace hipertensive dezvoltarea insuficienței cardiace începe cu o tensiune arterială crescută care duce la LVH cu hipertrofie concentrică care este urmată ulterior de ventriculul stâng dilatat sau „ars". [58] În rapoartele timpurii ale pacienților netratați cu TA foarte mare (TAS > 200 mm

Hg), semnele de insuficiență cardiacă au fost frecvente. De exemplu, în raportul său din 1912 despre 870 de persoane netratate cu TA mediană de 200 până la 220 mmHg, Janeway a observat că 42,7%, 11,3% și 3,0% dintre acești indivizi au prezentat dispnee, edem la nivelul extremităților inferioare și, respectiv, edem pulmonar. [18] În plus, Janeway

a atribuit 32,6% din toate decesele din cohorta lui insuficienței cardiace progresive.

FHS a oferit dovezi puternice că hipertensiunea arterială este factorul de risc major pentru insuficiența cardiacă. [59] Dintre 5192 de bărbați și femei pe parcursul a 16 ani de urmărire, 55% dintre persoanele care au dezvoltat insuficiență cardiacă (IC) au avut hipertensiune arterială și atât SPB, cât și DBP au avut o relație puternică gradată cu dezvoltarea insuficienței cardiace. În comparație cu TAS, nici DBP și nici PP nu au fost un predictor mai bun al noii insuficiențe cardiace. Insuficiența cardiacă a avut un prognostic prost, 50% dintre pacienți decedând în decurs de 5 ani de la debutul simptomelor. Riscul pe viață pentru insuficiență cardiacă în Framingham Offspring Study [60] a fost de 21% pentru bărbați și 20,3% pentru femei la 40 de ani, dar s-a dublat dacă TA inițială (în 1971) a fost de 160/90 mm Hg sau mai mare, spre deosebire de mai puțin de 140/90 mm Hg. Este posibil ca aceste date să fi fost confundate de tratamentul antihipertensiv (care a fost disponibil pe scară largă în Framingham începând cu mijlocul anilor 1960), astfel încât istoria naturală a hipertensiunii arteriale netratate ar putea duce la un risc diferit de-a lungul vieții.

O dovadă suplimentară a relației directe dintre hipertensiunea netratată și insuficiența cardiacă vine din studiile clinice cu medicamente antihipertensive. În VA Cooperative Trial de tratament al hipertensiunii arteriale în rândul persoanelor cu DBP 115 sau mai mare mm Hg, pe o perioadă medie de 15,7 luni de urmărire, nu au fost observate evenimente de insuficiență cardiacă în grupul tratat, comparativ cu două episoade în grupul placebo. [43] În cealaltă cohortă VA Cooperative Trial în rândul persoanelor cu DBP 90 până la 114 mm Hg, pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 3,9 ani au avut loc 11 episoade de insuficiență cardiacă la cei 194 de pacienți cărora li sa administrat placebo inițial, iar insuficiența cardiacă nu a apărut în grupul tratat cu medicamente. [44] Aceasta corespunde unei reduceri semnificative a riscului relativ de 95% (IC 95%: 20% până la 99%). În mod interesant, evenimentele de insuficiență cardiacă au fost raportate rar în studiile clinice care au comparat medicamentele antihipertensive active cu placebo/niciun tratament, deși multe dintre aceste studii nu au inclus IC în rezultatele lor primare. Cel mai mare număr de pacienți nou diagnosticați (150) cu IC a fost observat în Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP), [61] în care 102 din 2371 de pacienți cărora li sa administrat inițial placebo au dezvoltat insuficiență cardiacă pe o medie de 4,5 ani de urmărire (sau aproximativ 24 de evenimente/1000 pacient-ani de urmărire). În comparație, grupul care a primit clortalidonă (și atenolol sau rezerpină, dacă este necesar) s-a bucurat de o reducere relativă a riscului de 52%. O meta-analiză recentă a 222.851 de participanți din 43 de studii randomizate controlate (RCT) individuale a arătat că fiecare reducere cu 10 mm Hg a TAS a fost asociată cu o reducere cu 28% a riscului de insuficiență cardiacă (RR 0,72, IC 95% 0,67 până la 0,78). [62]

Rețineți că în era tratamentului hipertensiunii, incidența generală a insuficienței cardiace este de fapt în creștere. Între 1970 și 1974 și 1990 și 1994, incidența insuficienței cardiace ajustată în funcție de vârstă și de sex a crescut cu 14% (IC 95% 2 până la 28%). Această creștere a fost observată în principal la adulții în vârstă. [63] Este posibil ca terapia antihipertensivă să întârzie dezvoltarea insuficienței cardiace fără a elimina complet riscul acesteia.

Hipertensiune arterială și boli renale

Legătura dintre hipertensiune arterială și disfuncția renală a fost sugerată pentru prima dată în secolul al XIX-lea, înainte ca măsurătorile de rutină ale TA să fie disponibile. În era hipertensiunii netratate , majoritatea observațiilor care leagă tensiunea arterială crescută și boala renală au venit de la pacienți internați individual cu hipertensiune malignă. [36] Combinația de hipertensiune malignă și uremie a avut de obicei un prognostic grav, mai mult de 90% dintre pacienți decedând în decurs de 1 an de la diagnosticul de disfuncție renală. [64]

În general, există dovezi ample care leagă TA crescută și IRST, stadiul terminal al bolii renale cronice (IRC). [65-67] Cu toate acestea, există mai puține studii care au investigat asocierea dintre TA și manifestările precoce ale bolii renale la persoanele cu hipertensiune arterială netratată, deoarece

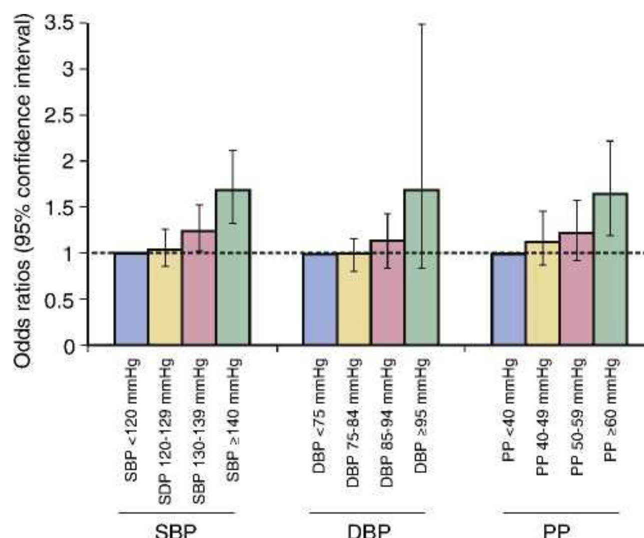


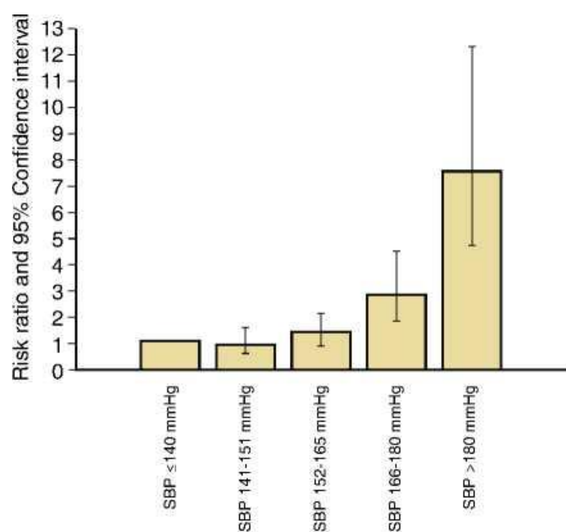
FIG. 18.8 The association between baseline measurement of blood pressure and the development of renal dysfunction during 14 years of follow up. *DBP,* Diastolic blood pressure; *PP,* pulse pressure; *SBP,* systolic blood pressure. *(Adapted from Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, Gelber RP, Gaziano JM. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men.* Nephrol Dial Transplan. *2008;23:1246-1251.)*

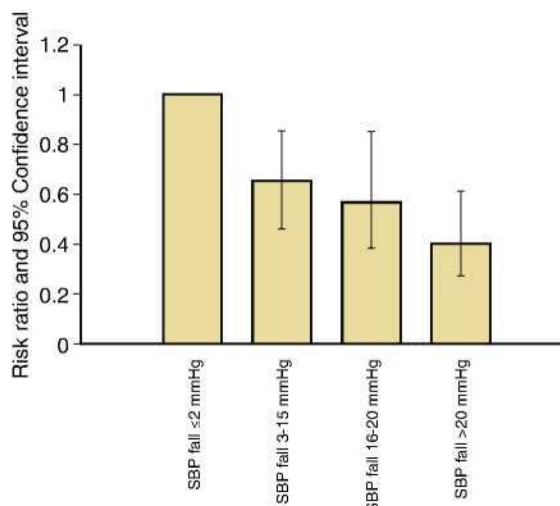
monitorizarea albuminuriei și creatininei nu a fost inclusă în studiile observaționale anterioare. Prin urmare, ne bazăm în cea mai mare parte pe informațiile din studiile de cohortă ulterioare, când cel puțin unii participanți au primit deja terapie antihipertensivă, precum și din studiile randomizate care au inclus brațele de tratament cu placebo și antihipertensive.

Studiul Clue a fost un studiu observațional bazat pe un program comunitar de screening a cancerului care a înrolat 1399 de participanți, în majoritate caucazieni, cu vârste cuprinse între 45 și 60 de ani în 1974 (deviația standard medie [SD]) BP 131(16)/83(10) mm Hg și a urmărit acești indivizi pentru dezvoltarea unei SC crescute între 61988 și 6198 . A existat o asociere liniară între nivelurile atât ale TA sistolice cât și ale TA diastolică în 1974 și SCr în perioada de urmărire 1986-1989. În general, asocierea ajustată în funcție de vârstă, ajustată în funcție de sex și ajustată pentru masa corporală slabă a fost mai puternică pentru DBP (modificarea SCr pentru fiecare creștere cu 20 mm Hg a DBP a fost de 1,9 µmol /L [95% CI 0,4 până la 3,4]) decât pentru SBP (modificarea SCr pentru fiecare 20 mm Hg% creștere a SBP [C 20 mm Hg% a fost 95% CI 0,4 până la 3,4]. -0,1 până la 1,9]). Persoanele cu DBP în quartilele a treia și a patra au avut un risc de două ori și, respectiv, de trei ori mai mare pentru dezvoltarea SCr anormală (SCr > 115 µmol /L [1,31 mg/dL] pentru bărbați și 97 µmol /L [1,10 mg/dL pentru femei]) timp de 12 până la 15 ani, în comparație cu indivizii la care DBP a fost urmărit la 15 ani. În mod similar, persoanele cu TAS din a patra cuartilă au avut un risc de 2,2 ori mai mare de a dezvolta SCr anormale, în comparație cu TAS din primul cuartil.

Studiul privind sănătatea medicului (PHS) [69] a evaluat asocierea - dintre valoarea inițială a TA și dezvoltarea disfuncției renale definită ca eGFR mai mică de 60 ml pe minut la 1,73 m^2 la 8093 de participanți cu vârsta cuprinsă între 40 și 84 de ani. La momentul inițial, 26,5%, 63,1% și 10,4% aveau TAS în intervalul normal (<120 mm Hg), prehipertensiv (120 până la 139 mm Hg) și respectiv hipertensiv (≥ 140 mm Hg). Pe parcursul a 14 ani de urmărire, a existat o creștere gradată și semnificativă statistic a riscului de dezvoltare a disfuncției renale cu creșterea SBP și PP. Asocierea dintre DBP și rezultatul renal a fost de asemenea prezentă; cu toate acestea, nu a atins semnificație statistică (Fig. 18.8) .

Rezultatele analizei secundare ale SHEP [70] Studiul pe 2181 de bărbați și femei cu vârsta de 65 de ani și peste au fost în esență similare. RR ajustat (IC 95%) a dezvoltării disfuncției renale definită ca creșterea SCr cu mai mult de 0,4 mg per dL pe o perioadă de 5 ani a fost de 2,44 (1,67 până la 3,56), 1,29 (0,87).





A R isc de E SRD și DE bază SBP

B R isc de ESRD și SCĂDERE a SBP cu Tratament precoce

SMOCHIN. 18.9 Asocierea dintre măsurătorile inițiale ale tensiunii arteriale și dezvoltarea bolii renale în stadiu terminal pe parcursul a 13,9 ani de urmărire. *SBP,* tensiune arterială sistolică. *(Adaptat de la Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients.* Hypertension. *1995;25(4 Pt 1):587-594.)*

la 1,91) și 1,80 (1,21 la 2,66) pentru cele mai mari versus cele mai mici quartile ale SBP, DBP și, respectiv, PP.

Dintre 10.940 de pacienți din programul de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale, [71] 99 din grupul Stepped Care și 101 din grupul Referred Care au dezvoltat insuficiență renală definită ca SCr 2,0 sau mai mare mg per dL și o creștere de 25% față de valoarea inițială în timpul unei urmăriri medii de 5 ani. Deși, incidența insuficienței renale a crescut cu DBP inițial mai mare, această asociere nu a atins semnificație statistică. În general, în cele mai multe dintre studiile clinice care au avut un grup de tratament cu placebo sau fără tratament, insuficiența renală și insuficiența renală au fost mai puțin frecvente, deoarece aproape toate studiile au folosit un prag de renunțare, toți pacienții a căror TA depășea un nivel foarte ridicat (de obicei 200/120 mm Hg) fiind îndepărtați din brațul de tratament alocat inițial și li s-a administrat effective antihiper-label deschis.

Datele de la MRFIT și de la Clinicile de hipertensiune arterială din cadrul sistemului medical al Departamentului pentru Afaceri Veteranilor din SUA au arătat în mod constant o corelație semnificativă atât a SBP, cât și a DBP cu riscul viitor de IRST. [66,67] Dintre cei 332.544 de participanți cu vârsta cuprinsă între 35 și 47 de ani în studiul MRFIT, 814 (0,25%) au dezvoltat IRST pe parcursul a 16 ani de urmărire. Într-o analiză ajustată la variabilele inițiale (demografice, comorbidități și SCr inițial și proteinurie), a existat o asociere puternică, gradată, atât cu TAS, cât și cu DBP. [66] Riscul ajustat de IRST pentru cei cu TA 210/120 sau mai mare mm Hg a fost de 22,1 ori riscul pentru cei cu TA mai mică de 120/80 mm Hg. În Programul de Screening și Tratament al Hipertensiunii VA (HSTP), 11.912 bărbați (vârsta medie [SD] 52,5 [10,2] ani, medie [SD] TA 154,3 [19,0]/100,8 [9,8] mm Hg) au fost urmăriți din 1974 până în 1976, cu o vârstă medie de 12,125 ani (12,12%). dintre participanți au dezvoltat IRST. [67] În analiza ajustată pentru variabilele demografice și clinice inițiale, a existat o asociere semnificativă între riscul de ESRD și SBP pretratament (Fig.18.9) . În plus, riscul de BRST a fost redus semnificativ cu reducerea cu succes a TA în timpul tratamentului timpuriu.

REZUMAT

Tensiunea arterială crescută este un factor de risc puternic, gradat și continuu pentru boli cardiovasculare adverse majore și mortalitate, precum și pentru boala renală. Istoria naturală a hipertensiunii arteriale netratate variază în diferite grupe de vârstă și poate fi modificată de

grade de creștere a TA, factori de stil de viață, tratament medicamentos pentru hipertensiune arterială și prin prezența unor factori de risc suplimentari. Cu toate acestea, hipertensiunea arterială, datorită prevalenței sale ridicate, este considerată a fi factorul de risc major pentru mortalitatea de orice cauză, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară și IRST. Deși tratamentul hipertensiunii nu eradica toate complicațiile asociate acesteia, reducerea terapeutică a TA este asociată cu o scădere a riscului majorității evenimentelor cardiovasculare, proporțional cu riscul absolut al individului înainte de tratament. Acesta este motivul principal pentru a susține tratamentul tuturor factorilor de risc și pentru a se concentra atenția asupra cel puțin tratamentului stilului de viață al persoanelor cu prehipertensiune arterială, care ar putea beneficia de prevenirea sau amânarea tranziției la hipertensiune arterială sinceră.

Referințe

1. Esunge PM. De la tensiune arterială la hipertensiune arterială: istoria cercetării. *J Royal Society Med* . 1991;84:621.
2. RB Vedere tabelară a aparițiilor morbide în 100 de cazuri legate de urină albuminoasă. *Guy's Hosp Rep* . 1836;1:338-379.
3. Mahomed FA. Etiologia bolii Bright și stadiul prealbuminuric. *Med Chir Trans* . 1874;57:197-228.
4. Gull WW, Sutton HG. Despre patologia stării morbide numite în mod obișnuit boala Bright cronică cu rinichi contractat, („Fibroza arterio-capilară"). *Med Chir Trans* . 1872;55:273-330.
5. Gowers WR. Starea arterelor în boala Bright. *BMJ* . 1876;2:743-745.
6. Riva-Rocci S. *Gaza Med Torino* . 1896;47:981–1001.
7. [PubMed] Korotkoff NS. *Asociația Împăraților Executivi-Academia de Medicină (Rep Emperor Mil-Med Acca St Peterburg)* . 1905;11:365-367.
8. Moser M. Perspective istorice asupra managementului hipertensiunii. *J Clin Hypertens* . 2006;8(8 Suppl 2):15-20. testul 39.
9. Harrison TR. *Principii de Medicină Internă* . New York, NY: Divizia Blakiston , 1950.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
11. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Tendințe în prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în populația adultă din SUA. Date din anchetele de examinare a sănătății, 1960-1991. *Hipertensiune arterială* . 1995;26:60-69.
12. Sondajul de examinare a sănătății și nutriției din SUA, 1971-1974. Date anticipate, statistici vitale de sănătate ale Centrului Național de Statistică în Sănătate. 1976;1.
13. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A. Progresia hipertensiunii arteriale normale la hipertensiune în studiul Framingham Heart. *Hipertensiune arterială* . 1991;17:22-27.
14. Tirosh A, Afek A, Rudich A, et al. Progresia adolescenților normotensivi la adulți hipertensivi: un studiu pe 26.980 de adolescenți. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:203-209.
15. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM și colab. Fezabilitatea tratării prehipertensiunii arteriale cu un blocant al receptorilor angiotensinei. *N Engl J Med* . 2006;354:1685-1697.
16. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Hipertrofie electrocardiografică a ventriculului stâng și risc de boală coronariană. Studiul Framingham. *Ann Intern Med* . 1970;72:813-822.
17. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Implicațiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate cardiografic cu eco în studiul Framingham Heart Study. *N Engl J Med* . 1990;322:1561-1566.
18. Janeway TC. Un studiu clinic al bolilor cardiovasculare hipertensive. *Arch Intern Med* . 1913;12:755-798.
19. Perera GA. Boală vasculară hipertensivă; descrierea si istoria naturala. *J Chronic Dis* . 1955;1:33-42.

20. Feola M, Boffano GM, Procopio M, Reynaud S, Allemano P, Rizzi G. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la 24 de ore: corelația între variabilitatea tensiunii arteriale și hipertrofia ventriculului stâng la pacienții hipertensivi netratați. *J Ital Cardiol* . 1998;28:38-44.
21. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Hipertrofia ventriculară stângă detectată ecocardiografic: prevalență și factori de risc . Studiul Framingham Heart. *Ann Intern Med* . 1988;108:7-13.
22. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în studiul de intervenție losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiunea arterială (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. *Lancet* . 2002;359:995-1003.
23. Papademetriou V, Devereux RB, Narayan P, et al. Efecte similare ale hipertensiunii sistolice izolate și combinate asupra geometriei și funcției ventriculului stâng: studiul LIFE. *Sunt J hipertens* . 2001;14(8 Pt 1):768-774.
24. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, et al. Microalbuminurie, risc cardiovascular și renal în hipertensiunea primară. *J Am Soc Nephrol* . 2002;13(Suppl 3):S169-S172.
25. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria prezice evenimente cardiovasculare și insuficiență renală la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. *J Hipertens* . 1998;16:1325-1333.
26. Chua DC, Bakris GL. Proteinuria este o țintă plauzibilă a terapiei? *Curr Hypertens Rep* . 2004;6:177-181.
27. Peterson JC, Adler S, Burkart JM și colab. Controlul tensiunii arteriale, proteinurie și progresia bolii renale. Modificarea dietei în studiul bolilor renale. *Ann Intern Med* . 1995;123:754-762.
28. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH. Diferențele în rata de excreție urinară a albuminei între subiecții normotensivi și hipertensivi, albi și non-albi. *Arch Intern Med* . 1992;152:373-377.
29. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Creșterea ratei de excreție urinară a albuminei în hipertensiunea esențială benignă. *Lancet.* J1974;1:1190-1192.
30. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Tensiunea arterială ambulatorie și microalbuminuria în hipertensiunea esențială: rolul variabilității circadiane. *J Hipertens* . 1994;12:947-953.
31. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalența microalbuminuriei într-o populație mare de pacienți cu hipertensiune esențială ușoară până la moderată. *Nefron* . 1992;61:94-97.
32. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, et al. Prevalența și corelațiile clinice ale microalbuminei urie în hipertensiunea esențială: studiul MAGIC. Microalbuminuria: o investigație genoa asupra complicațiilor. *Hipertensiune arterială* . 1997;30:1135-1143.
33. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Modificări microvasculare retiniene și afectarea organelor țintă la hipertensivii esențiali netratati. *J Hipertens* . 2004;22:2095-2102.
34. Papazafiropoulou A, Skliros E, Sotiropoulos A, et al. Prevalența afectarii organelor țintă la subiecții hipertensivi care frecventează asistența primară: studiu CVPC (studiu epidemiologic cardio vascular în asistența primară). *BMC Fam Pract* . 2011;12:75.
35. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Anomalii microvasculare retiniene și relația lor cu hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare și mortalitatea. *Surv Ophthalmol* . 2001;46:59-80.
36. Keith NM, Wagener HP, Kernohan, JW. Sindromul hipertensiunii maligne. *Arch Int Med* . 1928;41:141-188.
37. Wong TY, Klein R, Couper DJ și colab. Anomalii microvasculare retiniene și accident vascular cerebral incident: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități. *Lancet* . 2001;358:1134-1140.
38. Wong TY, Klein R, Nieto FJ și colab. Anomalii microvasculare retiniene și mortalitate cardiovasculară la 10 ani: un studiu caz-control bazat pe populație. *Oftalmologie* . 2003;110:933-940.
39. Societatea Actuarială din America și Asociația Directorilor Medicali de Asigurări de Viață: Studiu de afectare medicală, 1929. New York, NY. 1931.
40. Studiu asupra construcției și tensiunii arteriale. *Societatea Actuarilor. vol I și II* . a 2-a ed. Chicago, IL. 1959.
41. Noua construcție și studiu asupra tensiunii arteriale 1971-1974. *Registrul Societății Actuarilor* . 1978;4:847-866.
42. Fry J. Istoria naturală a hipertensiunii. Un caz pentru non-tratament selectiv. *Lancet* . 1974;2:431-433.
43. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 115 până la 129 mm Hg. *JAMA* . 1967;202:1028-1034.
44. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. II. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mm Hg. *JAMA* . 1970;213:1143-1152.
45. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. 3. Influența vârstei, a presiunii diastolice și a bolilor cardiovasculare anterioare; analiza suplimentară a efectelor secundare. *Circulația* . 1972;45:991-1004.
46. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Tensiunea arterială (sistolică și diastolică) și riscul de boală coronariană fatală. *Hipertensiune arterială* . 1989;13(5 Suppl):I2-12.
47. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Studii prospective C. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* . 2002;360:1903-1913.
48. Stokes J, 3rd Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Tensiunea arterială ca factor de risc pentru boli cardiovasculare. Studiul Framingham – 30 de ani de urmărire. *Hipertensiune arterială* . 1989;13(5 Suppl):I13-I18.
49. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Relația dintre tensiunea arterială și riscul de boli cardiace coronare se schimbă odată cu îmbătrânirea? Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 2001;103:1245-1249.
50. Neaton JD, Wentworth D. Colesterolul seric, tensiunea arterială, fumatul de țigară și moartea din cauza bolilor coronariene. Constatări generale și diferențe în funcție de vârstă pentru 316.099 de bărbați albi. Grupul de Cercetare Trial de Intervenție cu Factori de Risc Multiple. *Arch Int Med* . 1992;152:56-64.
51. Grupul de experți privind detectarea E, Tratamentul colesterolului crescut în sânge la A. Rezumatul executiv al celui de-al treilea raport al Programului național de educație pentru colesterol (NCEP) Grupul de experți privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului ridicat în sânge la adulți (panoul de tratament pentru adulți III). *JAMA.* 16 2001;285:2486-2497.
52. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G și colab. Colegiul American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Ghidul ACC/AHA din 2013 privind evaluarea riscului cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. *Circulația* . 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
53. Shekelle RB, Ostfeld AM, Klawans HL, Jr. Hipertensiune arterială și risc de accident vascular cerebral la o populație în vârstă. *Accident vascular cerebral* . 1974;5:71-75.
54. Voko Z, Bots ML, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC, Breteler MM. Relația în formă de J între tensiunea arterială și accidentul vascular cerebral la hipertensivii tratați. *Hipertensiune arterială* . 1999;34:1181-1185.
55. Colesterolul, tensiunea arterială diastolică și accidentul vascular cerebral: 13.000 de accidente vasculare cerebrale la 450.000 de persoane din 45 de cohorte potențiale. Colaborare studii prospective. *Lancet* . 1995;346:1647-1653.
56. Collins R, Peto R, MacMahon S, și colab. Tensiunea arterială, accident vascular cerebral și boală coronariană. Partea 2, Reduceri pe termen scurt ale tensiunii arteriale: prezentare generală a studiilor randomizate de medicamente în contextul lor epidemiologic. *Lancet* . 1990;335:827-838.
57. Smith WM. Tratamentul hipertensiunii ușoare: rezultatele unui studiu de intervenție de zece ani. *Circulație Rez* . 1977;40(5 Suppl 1):I98-105.
58. Drazner MH. Progresia bolii cardiace hipertensive. *Circulația* . 2011;123:327-334.
59. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Rolul tensiunii arteriale în dezvoltarea insuficienței cardiace congestive. Studiul Framingham. *New Eng J Med* . 1972;287:781-787.
60. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Risc pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă: Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 2002;106:3068-3072.
61. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevenirea insuficienței cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. *JAMA* . 1997;278:212-216.
62. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* . 2015;387:957-967.
63. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Schimbarea incidenței și a supraviețuirii pentru insuficiența cardiacă într-o populație în vârstă bine definită, 1970-1974 și 1990-1994. *Circulația* . 2006;113:799-805.
64. Whelton PK, Klag MJ. Hipertensiunea arterială ca factor de risc pentru boala renală. Revizuirea dovezilor clinice și epidemiologice. *Hipertensiune arterială* . 1989;13(5 Suppl):I19-27.
65. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Tensiune arterială crescută și risc de boală renală în stadiu terminal la subiecții fără boală renală inițială. *Arch Int Med* . 2005;165:923-928.
66. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL și colab. Tensiunea arterială și boală renală în stadiu terminal la bărbați. *N Engl J Med* . 1996;334:13-18.
67. Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR, et al. Predictorii timpurii ai insuficienței renale în stadiu terminal de 15 ani la pacienții hipertensivi. *Hipertensiune arterială* . 1995;25(4 Pt 1):587-594.
68. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. Un studiu prospectiv al tensiunii arteriale și creatininei serice. Rezultatele studiului „Clue” și ale studiului ARIC. *JAMA* . 1993;269:488-493.
69. Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, Gelber RP, Gaziano JM. Măsurile tensiunii arteriale și riscul de boală cronică de rinichi la bărbați. *Transplant Nephrol Dial* . 2008;23:1246-1251.
70. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Tensiunea arterială și scăderea funcției renale: constatări din Programul de hipertensiune sistolica la vârstnici (SHEP). *J Am Soc Nephrol* . 2002;13:2776-2782.
71. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Valoarea prognostică a creatininei serice și efectul tratamentului hipertensiunii asupra funcției renale. Rezultatele programului de depistare și urmărire a hipertensiunii arteriale. Grupul de cooperare al programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 1989;13(5 Suppl):I80-I93.

19 Hipertensiune arterială sistolică izolată

Peter Wilhelmus De Leeuw



De mulți ani, clinicienii au folosit tensiunea arterială diastolică ca principal indicator de risc la pacienții hipertensivi. Cu toate acestea, mai multe evoluții au provocat o schimbare paradigmatică în gândirea noastră despre hipertensiunea arterială ca factor de risc. În primul rând, recunoașterea din studiile epidemiologice că presiunea sistolica este un predictor mult mai puternic al evenimentelor cardiovasculare viitoare decât presiunea diastolică. În al doilea rând, multe studii au arătat că presiunea pulsului este asociată independent cu riscul cardiovascular, iar o presiune crescută a pulsului este legată în principal de o presiune sistolica crescută. În cele din urmă, odată cu îmbătrânirea populației mondiale, s-a pus mai mult accent pe o formă de hipertensiune cu evoluție mai lentă, care este predominant sistolic în natură și afectează în primul rând persoanele de vârstă mijlocie și în vârstă.

În prezent, hipertensiunea sistolică izolată (ISH) este definită ca o tensiune arterială sistolică de 140 mm Hg sau mai mare, împreună cu o tensiune arterială diastolică sub 90 mm Hg. [1] A devenit cea mai comună și cea mai dificilă formă de hipertensiune arterială de tratat cu succes și, prin urmare, o problemă de sănătate publică de proporție majoră. Scopul acestui capitol este de a oferi o mai bună înțelegere a ISH și a modului de a o trata eficient.

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII SISTOLICE IZOLATE

Datele longitudinale din Framingham Heart Study indică în mod clar că tensiunea arterială sistolica (TAS) continuă să crească odată cu vârsta, în timp ce tensiunea arterială diastolică (DBP) crește la vârsta adultă tânără, dar se nivelează la vârsta de 50 până la 55 de ani doar pentru a scădea după vârsta de 60 până la 65 de ani. [2] Ca corolar, presiunea pulsului (PP), definită ca diferența dintre TAS și DBP, crește după vârsta de 50 până la 55 de ani. Normotensivii care ating vârsta de 65 de ani au un risc de 90% de-a lungul vieții de a dezvolta hipertensiune arterială (și aproape exclusiv de subtipul ISH) dacă trăiesc încă 20 până la 25 de ani. [3]

Studiile privind prevalența ISH la populațiile netratate au dat rezultate inconsecvente, care pot fi explicate, cel puțin parțial, prin diferențele de vârstă, distribuție pe sexe și în definirea ISH în cadrul diferitelor anchete. Cu siguranță, atunci când cineva ia o presiune sistolice peste 160 mm Hg ca criteriu pentru ISH, atunci afecțiunea este practic inexistentă la persoanele mai tinere. Cu toate acestea, cu pragul acceptat în prezent de 140 mm Hg, situația poate fi diferită. În cadrul Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study, de exemplu, prevalența ISH la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani a fost de aproximativ 25% la bărbați și 13% la femei. [4] Aceste rate de prevalență sunt mai mari decât cele găsite în mai multe alte studii și pot fi legate de afecțiuni comorbide, cum ar fi obezitatea.

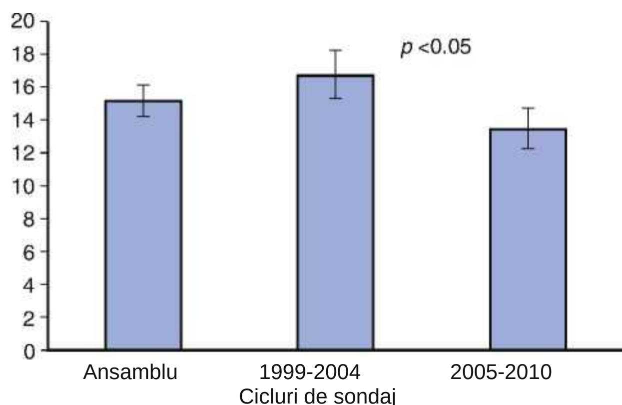
La persoanele peste 60 de ani, ISH se găsește de obicei la un sfert până la o treime din populație. [5] De un interes deosebit sunt datele din programul National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). În al treilea studiu (NHANES III, 1988 până în 1994) s-a constatat că ISH este forma predominantă de hipertensiune peste vârsta de 50 de ani, constituind 60% până la 90% din toate cazurile **180**

a hipertensiunii arteriale necontrolate. [6] Recent, Liu și colegii au analizat datele din șase cicluri de anchete NHANES din 1999 până în 2010. [5] Interesant, ei au descoperit că prevalența generală a ISH netratate a scăzut de la 9,4% în 1999 până în 2004 la 8,5% în 2005 până în 2010, o diferență foarte semnificativă (p = 0,0025; Fig. 19.1). La participanții cu vârsta de 60 de ani și peste a existat o scădere și mai pronunțată a prevalenței ISH de la 34% la 25% (p < 0,0001). În conformitate cu rapoartele anterioare, prevalența ISH a fost mai mare la femei decât la bărbați, cel mai probabil deoarece tensiunea arterială tinde să crească mai abrupt odată cu vârsta la femeile mai în vârstă decât la bărbați. Cu toate acestea, și la femei, prevalența ISH a scăzut în timp. În cele din urmă, la negrii non-hispanici, un grup cu un risc foarte mare de a dezvolta ISH, au existat, de asemenea, mai puține cazuri în timpul ultimei examinări. Această tendință pozitivă din Statele Unite poate fi văzută ca o reflectare a măsurilor de sănătate publică și a unui tratament mai bun al pacienților hipertensivi. Cu toate acestea, o astfel de dezvoltare nu se vede la nivel global. În Coreea, de exemplu, un program similar cu NHANES a constatat că, deși proporția de pacienți hipertensivi netratați a rămas relativ constantă între 1998 și 2012, ISH devine din ce în ce mai răspândită, atribuită îmbătrânirii rapide a populației. [7] De asemenea, în China, ISH a crescut semnificativ în ultimii 20 de ani. [8] Astfel, problema ISH poate fi deosebit de relevantă în regiunea Asia-Pacific.

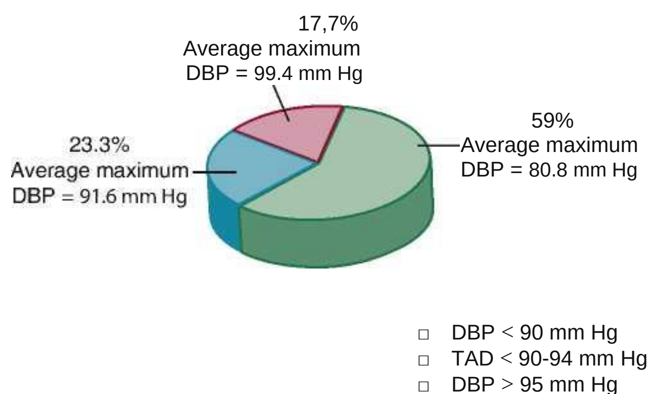
O întrebare care apare frecvent este dacă la persoanele în vârstă ISH se dezvoltă de novo, adică ca o boală separată, sau dacă este o etapă naturală a procesului hipertensiv . În studiul Framingham, conversia de la hipertensiune arterială diastolică netratată sau slab controlată la o vârstă mai tânără la ISH mai târziu în viață a avut loc la aproximativ 40% dintre pacienți, dar, așa cum este ilustrat în Fig. 19.2 , majoritatea persoanelor au dobândit ISH fără a trece printr-un stadiu de DBP crescut. [9]

Studiul Campania Salute Network și-a propus să determine ce factori ar putea prezice tranziția de la hipertensiunea sistolic-diastolică la ISH. [10] La 7801 pacienți hipertensivi care nu aveau boli cardiovasculare sau boli renale cronice severe, ISH s-a dezvoltat în 21% pe o perioadă medie de 55 de luni. Predictorii independenți ai ISH incident au fost vârsta mai înaintată, sexul feminin, TAS inițială mai mare, DBP mai scăzută, durata mai lungă a hipertensiunii, masa cardiacă mai mare, rigiditatea arterială mai mare și grosimea intima-media mai mare a arterei carotide. Acești predictori au fost independenți de tratamentul antihipertensiv, obezitate, diabet și glicemia a jeun. Acest lucru sugerează că ISH este un semn de agravare a bolii aterosclerotice deja evidentă prin afectarea organului țintă. [10]

Modificările legate de vârstă în PP sugerează o interacțiune între îmbătrânirea vasculară și dezvoltarea hipertensiunii sistolice. Într-adevăr, participanții la Framingham Heart Study care au fost urmăriți de la 30 la 84 de ani în absența terapiei antihipertensive și cu o tensiune arterială medie inițială de 110/70 mm Hg la 30 de ani nu au avut nicio creștere a PP de la vârsta de 30 la 55 de ani. [2] Cu toate acestea, acest grup de subiecți a arătat o creștere semnificativă a PP și o scădere a DBP după vârsta de 60 de ani, probabil cauzată de o creștere a rigidității arterelor mari secundară îmbătrânirii. În schimb, participanții



SMOCHIN. 19.1 Prevalența și intervalele de încredere de 95% pentru prevalența hipertensiunii sistolice izolate la adulții netratați. Pe baza datelor NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) din 1999 până în 2010. *(Din Liu X, Rodriguez CJ, Wang K. Prevalența și tendințele hipertensiunii sistolice izolate în rândul adulților netratați din Statele Unite.* J Am Soc Hypertens. *2015;9:197-205.)*



SMOCHIN. 19.2 Tensiunea arterială diastolică (TAD) maximă medie atinsă înainte de dezvoltarea tensiunii arteriale sistolice izolate pentru cei care au atins o TAD mai mică de 90 mm Hg, de la 90 la 94 mm Hg și, respectiv, 95 sau mai mare mm Hg, în cadrul studiului Framingham Heart Study. *(Pe baza Franklin SS, Pio JR, Wong ND și colab. Predictorii hipertensiunii diastolice și sistolice cu debut nou: studiul Framingham Heart.* Circula tion. *2005;111:1121-1127.)*

cu o tensiune arterială inițială medie de 130/84 mm Hg la 30 de ani a demonstrat o creștere mai abruptă a PP și o scădere mai abruptă a DBP după vârsta de 60 de ani decât a fost observată în celălalt grup, din nou în absența terapiei antihipertensive. Acest model de urmărire divergent, mai degrabă decât paralel, sugerează o legătură între hipertensiunea lăsată netratată și accelerarea ulterioară a rigidității arterelor mari și dezvoltarea sau agravarea ISH.

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE ALE HIPERTENSIUNII SISTOLICE IZOLATE

Câteva considerații despre etiologie

În mod normal, vasele conductei (aorta și arterele carotide, brachiale, iliace și femurale) vor tampona substanțial creșterea presiunii, care rezultă din ejecția sângelui de către ventriculul stâng (funcția Windkessel). Ele pot face acest lucru datorită unui conținut ridicat de elastină. În timpul sistolei, peretele aortic este întins astfel încât să poată găzdui volumul stroke și, în același timp, să crească energia elastică de tracțiune. La sistolă târzie și în timpul fazei diastolice, această energie acumulată retrage aorta și împinge, parcă, cantitatea de sânge care nu a fost încă direcționată înainte în sistemul vascular periferic. În acest fel, se asigură un flux continuu. Baza structurală a acestui mecanism se află în principal în straturile mediale și adventițiale ale peretelui vasului. [11] În timpul îmbătrânirii normale, modificările compoziției și structurii mediilor duc la generalizare

rigidizare arterială. Acest proces trebuie să fie distins de modificările intimale, care pot apărea simultan și care formează baza leziunilor aterosclerotice. Deși informațiile noastre despre modificările patologice legate de vârstă în peretele arterial al oamenilor, din motive evidente, sunt limitate, există un acord că, cu timpul, elastina din peretele vaselor mai mari din apropierea inimii scade. De fapt, elastina devine mai subțire și fragmentată și apoi este degradată și înlocuită cu colagen , care este mult mai rigid. [11] De ce se întâmplă acest lucru, nu este complet clar. Unii au sugerat că este o problemă de eșec prin oboseală ca urmare a încărcării ciclice repetitive. [12] Într-adevăr, până la vârsta de 55 de ani, inima sa contractat de aproximativ 2 miliarde de ori, iar proteina elastică din vasele centrale ale conductelor poate prezenta semne de uzură în acel moment.

O altă posibilitate este ca calcificarea mediilor să joace un rol în rigidizarea arterelor mai mari. Mecanismele acestui proces de mineralizare sunt foarte complexe și implică o serie de substanțe biochimice. [11] Deoarece majoritatea datelor despre acest proces provin din studii pe animale și celulare și nu sunt derivate direct din material uman, aceste mecanisme nu vor fi discutate în detaliu aici. Cu toate acestea, este probabil ca o combinație de tulburări biochimice și calcifiere să contribuie la o stare de rigidizare arterială progresivă.

În ciuda unui corp enorm de dovezi care leagă pierderea elasticității și calcificarea prin creșterea rigidității arteriale cu dezvoltarea ISH de novo, încă lipsește dovezile absolute că acestea sunt legate cauzal între

ele. Cu toate acestea, mai multe observații clinice vorbesc în favoarea unei astfel de conexiuni. De exemplu, alungirea aortei sau desfășurarea aortei, așa cum este numită în mod obișnuit, este o modificare radiologică a aortei legată de vârstă, care se presupune că rezultă din pierderea materialului elastic. Cu tehnici radiologice moderne s-a putut arăta că cel puțin la persoanele normotensive partea ascendentă a aortei toracice, locul de cea mai mare amortizare a presiunii, crește de aproape două ori în lungime între 20 și 80 de ani. [13] Interesant este că diametrul aortei nu se modifică atât de mult încât pare că efortul longitudinal în timpul ciclului cardiac este mai mare decât efortul circumferențial. [14] De remarcat, chiar și la aceste normotensive gradul de alungire a corelat pozitiv cu măsurile de rigiditate arterială, precum și cu înălțimea presiunii sistolice aortice și a pulsului. [13] Astfel, nu este nerezonabil să presupunem că, la indivizii susceptibili, acest lucru se va termina cu hipertensiune arterială sistolică.

O a doua linie de dovezi este oferită de observațiile epidemiologice, care indică faptul că persoanele cu diabet (atât de tip 1, cât și de tip 2) prezintă un risc mai mare de a dezvolta ISH și mai devreme decât cei fără diabet. [15,16] În schimb, prevalența diabetului de tip 2 este mare la pacienții cu ISH. [17] De asemenea, se știe că rigiditatea arterială crescută este deja evidentă în faza de toleranță afectată la glucoză. [18] Cel mai probabil, acest lucru este legat de acumularea de produse finale de glicație avansată, care rigidizează aorta. În al treilea rând, ISH devine mai răspândită în condițiile care sunt asociate cu o tendință de calcificare crescută, cum ar fi insuficiența renală [19-21] și osteoporoza. [22-24] În cele din urmă, calcificarea aortică, măsurată prin imagistica tomografică computerizată cantitativă de înaltă rezoluție la aorta ascendentă, descendentă și abdominală, se corelează cu rigiditatea aortică și cu severitatea ISH la pacienții care altfel sunt aparent sănătoși. [25]

Luate împreună, aceste observații sunt în concordanță cu opinia că pierderea de elastină și/sau calcificarea în aorta proximală cauzează sau contribuie la rigiditatea arterială și dezvoltarea ISH.

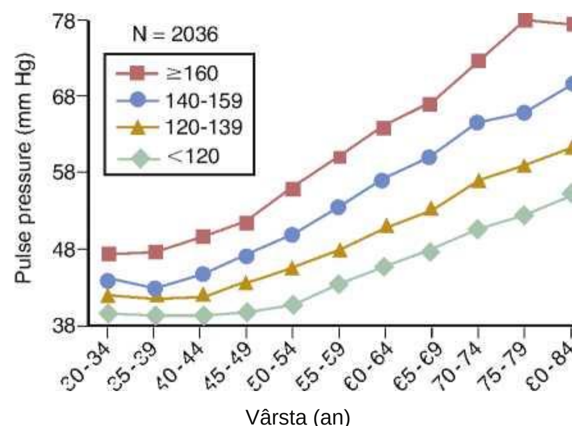
Hemodinamica

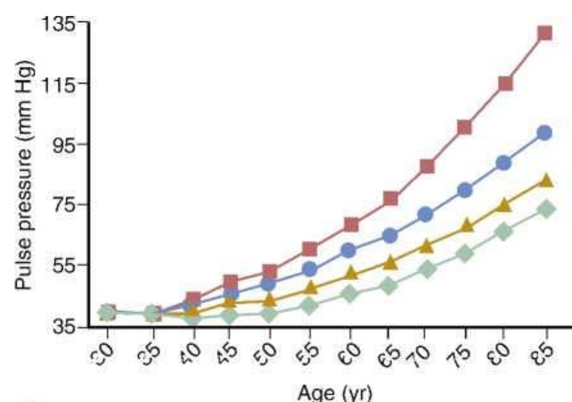
Când discutăm despre hemodinamică în ISH, este esențial să facem o distincție între hemodinamica centrală și rigiditatea arterială. Hemodinamica centrală (sau sistemică) cuprinde presiunea intravasculară, debitul cardiac (CO) și totalul

rezistență periferică (TPR). Deși studiile transversale la normotensivi sugerează că o creștere a tensiunii arteriale legată de vârstă este ca urmare a creșterii TPR, investigațiile longitudinale nu arată cu greu nicio modificare a presiunii sau a CO sau TPR în timp. [26] La pacienții cu hipertensiune arterială modificările hemodinamice odată cu vârsta sunt mai pronunțate. Debitul cardiac scade cu aproximativ 15% pe o perioadă de 10 până la 20 de ani, cauzată de o reducere a volumului stroke fără modificări semnificative ale ritmului cardiac. Creșterea aproape paralelă a PAS, TAD și presiunea arterială medie (MAP) până la vârsta de 50 până la 55 de ani poate fi explicată cel mai bine prin creșterea rezistenței vasculare periferice. [2,26]

Consecința scăderii elasticității aortei și a vaselor mai mari este pierderea funcției Windkessel și, prin urmare, o amortizare mai mică a pulsatilității. Acest lucru va duce la o creștere mai mare a presiunii sistolice și a presiunii pulsului. O altă consecință este că valul de presiune se deplasează acum mult mai repede de-a lungul sistemului arterial rigidizat decât o făcea când sistemul era încă mai elastic. Datorită rezistenței mari în microcirculație, unda de presiune care se deplasează înainte este reflectată, provocând astfel o undă de presiune retrogradă, care o amplifică pe prima. [27] Deși această secvență de evenimente explică destul de bine creșterea TAS și lărgirea PP odată cu înaintarea în vârstă, este mai puțin ușor de înțeles de ce scade DBP. O viziune obișnuită este că, odată cu rigidizarea aortei legată de vârstă, există o scurgere periferică mai mare a volumului sistologic în timpul sistolei. Cu mai puțin sânge rămas în aortă la începutul diastolei și cu recul elastic diminuat, DBP scade și curba de dezintegrare diastolică devine mai abruptă. Deși acest lucru poate fi adevărat pentru cei care dezvoltă ISH de novo, rămâne enigmatic de ce acei pacienți care au prezentat inițial presiuni diastolice crescute și un TPR ridicat și-ar reduce DBP.

Oricare ar fi mecanismele precise, modelul tensiunii arteriale a ISH cu PP larg, de la 50 la 55 de ani încolo, este cel mai bine explicat printr-o predominanță a rigidității arterelor mari. Creșterea PP este atât un marker pentru rigiditatea arterelor mari, cât și o măsură a îmbătrânirii vasculare. De fapt, hipertensiunea arterială netratată poate accelera rata de îmbătrânire vasculară cu până la 15 până la 20 de ani, după cum este ilustrat în Fig. 19.3 . Astfel, deși creșterea PVR inițiază probabil hipertensiunea arterială esențială, accelerarea rigidității arterelor mari este forța motrice care duce la dezvoltarea ISH cu o creștere mai abruptă a PAS după vârsta de 50 de ani și o scădere a DBP în comparație cu persoanele normotensive. [2] După vârsta de 60 de ani, rigiditatea arterială centrală crescută și amplitudinea undei înainte (mai degrabă decât creșterea TPR, MAP și creșterea valului timpuriu) devin factorii hemodinamici dominanti atât la indivizii normotensivi, cât și la cei hipertensivi. [28] În acel moment, volumul de muncă cardiac și cererea miocardică de oxigen în timpul ejecției ventriculare vor crește progresiv și debitul cardiac poate scădea în continuare. În cele din urmă, cu nici un tratament sau inadecvat insuficiența ventriculară stângă poate rezulta.

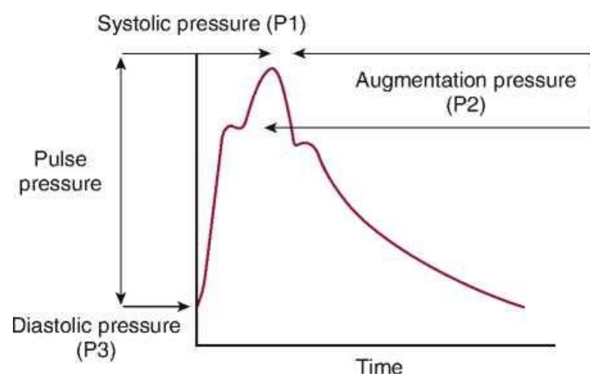




SMOCHIN. 19.3 Presiunea pulsului în funcție de vârstă. Datele medii de grup (A) și analiza de regresie individuală medie (B) pentru toți subiecții cu decese, infarct miocardic și insuficiență cardiacă cronică excluse. Curbele reprezentate grafic pe baza valorilor prezise ale tensiunii arteriale la intervale de vârstă de 5 ani pe grupe de tensiune arterială sistolice. *(Adaptat de la Franklin SS, Gustin WT, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study.* Circulation. *1997;96:308-315.*

Reflectarea undelor arteriale, tensiunea arterială centrală, amplificarea presiunii și viteza undei pulsului

Morfologia oricărei unde de puls rezultă din suma undelor de presiune incidente (înainte) și reflectate (înapoi) (Fig. 19.4) . [27] Timpul depinde atât de viteza undei de puls (PWV) cât și de distanța până la locul de reflectare predominant sau „eficient". După cum se știe de mult timp, însumarea undei de presiune incidentă cu unda reflectată produce la adulții tineri sănătoși un fenomen normal de amplificare a presiunii de la aortă la artera brahială, rezultând o SBP și PP mai mari la artera brahială distală în comparație cu situsul aortic ascendent proximal. [29] Gradul în care are loc amplificarea poate fi cuantificat ca indice de augmentare (Aix). O creștere marcată



SMOCHIN. 19.4 Desen schematic al unei unde de presiune cu creșterea presiunii sistolice cu o undă reflectată. Indicele de creștere este raportul dintre presiunea de creștere și presiunea pulsului. *(De la Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Document de consens al experților privind rigiditatea arterială: probleme metodologice și aplicații clinice* . Eur Heart J. *2006;27:2588-2605.)*

în rigiditate sau impedanță la locul de reflectare generează o undă reflectată mai mare și se poate adăuga la un indice de creștere mai mare.

Este important că SBP și PP centrale, indicele de creștere și amplificarea presiunii sunt toate influențate de rigiditatea arterială, fără a fi neapărat o măsurătoare precisă a rigidității arteriale în sine. Într-adevăr, toate aceste variabile sunt determinate în primul rând de viteza de deplasare a undei, locurile de reflectare, amplitudinea undei reflectate și ventriculul stâng.

ejecție și contractilitate. [30] Pe de altă parte, PWV aortică este un surogat bine definit pentru rigiditatea arterială care poate fi determinată din timpul de tranzit al pulsului și distanța parcursă de puls între arterele carotide comune și femurale (CF-PWV). PWV aortică crește odată cu vârsta de [31 de ani] și dezvoltarea ISH, [32] și, prin urmare, este un indicator sensibil al rigidității fiziologice după vârsta de 50 până la 60 de ani. Până în acel moment, scăderea DBP și lărgirea rapidă a PP devin indicatori surogat ai rigidizării arteriale centrale. La acea vârstă, totuși, rigiditatea aortică (măsurată prin CF-PWV) atinge și apoi depășește rigiditatea arterială periferică, măsurată prin PWV carotidă-brahială. [28] Ca rezultat, reflexia la această interfață este redusă cu locurile de reflectare deplasându-se distal. Această potrivire a impedanței la locurile reflectorizante proximale duce la o reflectanță redusă și, prin urmare, la o transmisie crescută a pulsatilității distal, cu o creștere rezultată a PP arterei brahiale și dezvoltarea ISH. [28]

LEZAREA ORGANULUI ȚINTĂ ÎN HIPERTENSIUNEA SISTOLĂ IZOLATĂ

Ar trebui considerată creșterea rigidității arteriale ca o cauză sau o consecință a presiunii crescute a pulsului? Datele din Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) demonstrează că o rigiditate arterială mai mare la momentul inițial a prezis o creștere mai mare a tensiunii arteriale sistolice odată cu îmbătrânirea, precum și incidența hipertensiunii, [33.] în timp ce o SBP mai mare la momentul inițial a fost asociată cu o creștere mai mare a rigidității în timp. [34] Astfel, este un cerc vicios și orice încercare de a detecta un punct de plecare va eșua. [35]

Organul care este cel mai aproape de locul aortei rigidizate este, desigur, inima și, prin urmare, nu este surprinzător că acest organ suferă de cele mai multe complicații ale ISH. De fapt, PP crescut poate fi chiar un marker surogat pentru mai multe anomalii cardiace posibile, care toate provin din rigiditatea arterială centrală crescută subiacentă și din reflexia undei . Postsarcina pulsatilă aortică crescută este un factor major în dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi (LVH) cu cerințe crescute de flux sanguin coronarian. [36] În plus, fluxul turbulent crescut duce la disfuncții endoteliale cu o tendință mai mare pentru ateroscleroză coronariană și pentru ruperea plăcilor aterosclerotice instabile.

Creșterea TAS și scăderea DBP la persoanele vârstnice cu ISH ar putea avea ca rezultat un dezechilibru coronarian de aprovizionare/cerere și ischemie miocardică. Cu toate acestea, scăderea DBP scade rareori la nivelul critic (<60 mm Hg) necesar pentru a perturba autoreglementarea fluxului coronarian. [37] Astfel, este puțin probabil ca reducerea DBP care apare la majoritatea indivizilor cu ISH să compromită perfuzia coronariană. Cu toate acestea, există un potențial dezechilibru între cererea sistolice și oferta coronară. În plus, ejecția cardiacă în sistemul arterial rigid are ca rezultat mai multă perfuzie coronariană în timpul perioadei sistolice, făcând inima mai vulnerabilă la modificările SBP și ale funcției cardiace sistolice. Pe lângă rigidizarea arterială, ventriculul stâng însuși dezvoltă rigiditate sistolică, poate ca o modificare adaptativă pentru a facilita ejecția car diac și pentru a menține cuplarea potrivită a inimii cu arterele. Combinația dintre o postsarcină cardiacă crescută și un ventricul stâng compromis va duce în cele din urmă la insuficiență cardiacă.

Important, creșterea amplitudinii undei înainte care duce la dezvoltarea ISH crește, de asemenea, transmiterea pulsatilității către microcirculația creierului și rinichilor. Acest lucru poate stimula hipertrofia locală, remodelarea și rarefacția . Acest lucru, la rândul său, va duce la o creștere suplimentară a TPR și a tensiunii arteriale și la o povară sporită asupra inimii. În plus, funcția endotelială în vasele rigidizate este afectată și acest lucru poate accelera dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. [11] Toate aceste anomalii cresc semnificativ profilul de risc cardiovascular al pacienților cu ISH.

RISC CARDIOVASCULAR LA PERSOANE CU HIPERTENSIUNE SISTOLICA IZOLATA

Risc de boală coronariană

Numeroase investigații pe populație confirmă că ISH este un factor de risc semnificativ pentru complicațiile cardiovasculare. În Framingham, o cohortă formată din 1924 de bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani la momentul inițial a fost urmărită timp de 20 de ani. [38] Când a început Framingham, niciunul dintre participanți nu avea nicio dovadă clinică de boală coronariană (CHD) și nici nu primeau medicamente antihipertensive. La această populație, riscul CHD a fost invers corelat cu DBP la orice nivel de PAS mai mare de 120 mm Hg, sugerând că presiunea pulsului este o componentă importantă a riscului CHD la persoanele cu ISH (Fig. 19.5) . A existat o creștere mai mare a riscului de CHD cu creșteri ale PP pentru o anumită TAS decât cu creșteri ale TAS cu un PP constant. Aceste observații sunt în concordanță cu premisa că, la persoanele cu vârsta peste 50 de ani, riscul de evenimente CHD este mai strâns legat de stresul pulsatil al rigidității arterelor elastice în timpul sistolei (așa cum se reflectă printr-o creștere a PP) decât cu stresul la starea de echilibru al rezistenței în timpul diastolei (așa cum se reflectă printr-o creștere paralelă a SBP și DBP).

Riscul crescut nu este evident doar la persoanele peste 65 de ani, ci și la persoanele mai tinere. Proiectul de detectare a Asociației Inimii din Chicago în Studiul Industriei a urmărit 27.000 de persoane care aveau inițial 18 până la 49 de ani, pe o perioadă medie de 31 de ani. În această populație, mortalitatea CHD a fost semnificativ crescută la cei care aveau ISH la momentul inițial. [4]

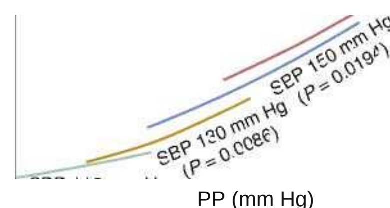
Trebuie subliniat faptul că ISH nu este întotdeauna un predictor semnificativ al evenimentelor coronariene. O meta-analiză a opt studii de tratament care au implicat pacienți cu ISH nu a reușit să evidențieze o asociere cu evenimentele coronariene, deși au fost asociate alte măsuri de rezultat. [39] Lipsa unei asocieri cu complicațiile coronariene în această analiză poate fi atribuită pragului vechi pentru diagnosticul ISH care a fost stabilit la o presiune sistolica de 160 mm Hg. Dacă ar fi existat și mai multe evenimente coronariene în intervalul 140 până la 160 mm Hg, acest lucru ar fi putut dilua orice diferență între cei cu și fără ISH.

Un sondaj recent efectuat într-o cohortă mongolă de aproape 2600 de adulți din China, de asemenea, nu a putut arăta în mod convingător un risc crescut de boli cardiovasculare nici la persoanele cu ISH. Deși raportul de risc, ajustat pentru vârstă și sex, precum și pentru alți factori de risc cardiovascular, a fost de 2,00, acesta nu a reușit să

3.0

o

P cü N CC
JZ
QIO



PP (mm Hg)

SMOCHIN. 19.5 Influența comună a tensiunii arteriale sistolice (TAS) și a presiunii pulsului (PP) asupra riscului de boală coronariană (CHD). Rapoartele de risc pentru CHD (HR) au fost determinate din nivelul PP din grupurile SBP. HR-urile au fost setate la o valoare de referință de 1,0 pentru TAS de 130 mm Hg și PP de 50 mm Hg și sunt reprezentate grafic pentru valorile TAS de 110, 130, 150 și, respectiv, 170 mm Hg. Valorile probabilității au fost pentru coeficienții β pentru acest model. Toate estimările au fost ajustate pentru vârstă, sex și indicele de masă corporală, numărul de țigări fumate pe zi, intoleranța la glucoză și colesterolul total/lipoproteinele de înaltă densitate. *(De la Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Este presiunea pulsului utilă în prezicerea riscului de boală coronariană? The Framingham Heart Study.* Circulation. *1999;100:354-360.)*

atinge semnificația statistică. [40] După toate probabilitățile, diferențele metodologice și, probabil, caracteristicile etnice stau la baza acestei discrepanțe cu alte studii.

Riscul de boli cerebrale

Încă din 1980, au fost disponibile informații din studiul Framingham că ISH ar putea crește riscul de complicații cerebrovasculare cu un factor de doi până la patru în comparație cu persoanele normotensive. [41,42] Acest lucru a fost coroborat într-un studiu de urmărire pe 2636 de adulți din California cu vârsta de 60 de ani sau mai mult, dintre care 6,3% aveau hipertensiune arterială sistolica izolată la momentul inițial. [43] La acel moment, ISH era încă definită ca o tensiune arterială sistolica de 160 mm Hg sau mai mare și o tensiune arterială diastolică mai mică de 90 mm Hg. După o urmărire de 6,4 ani a acestei cohorte, bărbații (dar nu și femeile) cu hipertensiune arterială sistolică izolată au avut un risc excesiv de deces prin accident vascular cerebral, chiar și după ajustarea pentru vârstă și alte covariate. [43] În același timp, au început să apară rapoarte din Europa care evidențiază prognosticul nefavorabil al ISH. [44,45] De atunci, diferite studii clinice au confirmat că ISH predispune la bolile cerebrale și la accident vascular cerebral. [39,46-48]

Datele din studiul Framingham privind incidența accidentului vascular cerebral în relație cu tensiunea arterială sugerează că riscul asociat hipertensiunii sistolice izolate este independent de înălțimea presiunii diastolice. Deși presiunea diastolică este legată și de incidența accidentului vascular cerebral, componenta diastolică adaugă puțin la evaluarea riscului și chiar pare să nu aibă legătură cu incidența accidentului vascular cerebral la bărbații cu ISH. [42]

Cu excepția accidentului vascular cerebral, afectarea cognitivă poate fi agravată de ISH. Într-adevăr, studiul longitudinal de la Baltimore asupra îmbătrânirii a arătat că valorile crescute ale PP și PWV au fost legate de deficiența cognitivă, pe baza scăderii scorurilor la testele de memorie verbală și nonverbală la indivizii de vârstă mijlocie nedemenți . [49] Deși afectarea cognitivă nu a fost legată în mod specific de ISH, datele de la Baltimore sugerează cel puțin că o astfel de relație poate exista.

Complicații vasculare

Anomalii subclinice, cum ar fi disfuncția diastolică sau o grosime crescută intima-media (IMT) a arterei carotide, apar, de asemenea, în combinație cu ISH. [50,51] Un studiu recent din Grecia a evaluat IMT la pacienții cu așa-numitul ISH mascat. [52] Această afecțiune a fost definită ca o presiune în cabinet sub 140 mm Hg sistolic și 90 mm Hg diastolică cu o PAS medie de 135 mm Hg sau mai mare și TAD mai mică de 85 mm Hg la monitorizarea ambulatorie de 24 de ore. La acești pacienți, IMT a fost semnificativ mai mare decât în alte forme de hipertensiune mascată. Un IMT carotidian crescut este un biomarker pentru boala aterosclerotică , nu numai în sistemul vascular cerebral, ci și în alte părți ale corpului. Într-adevăr, în comparație cu un grup normotensiv, pacienții cu ISH au, de asemenea, mai multe dovezi de stenoză carotidiană , mai ales când TA diastolică este sub 75 mm Hg. [53] În Studiul de la Rotterdam, o IMT crescută a fost chiar asociată cu viitoare evenimente cerebrovasculare și cardiovasculare. [54]

Complicațiile vasculare periferice sunt frecvent întâlnite și la pacienții cu ISH, deși acestea ar putea fi considerate cu ușurință ca manifestări ale aterosclerozei subiacente. [55] În studiul prospectiv pentru sănătatea femeilor, incidența bolii arteriale periferice a fost de trei ori până la patru ori mai mare la cei cu ISH (TAS ≥ 140 mm Hg, TAD < 90 mm Hg) decât la femeile normotensive. [56] Evident, acest studiu a avut mai multe limitări , dar se potrivește cu alte observații. [57] Luate împreună, atât boala carotidiană, cât și boala arterială a extremităților inferioare par a fi anomalii predominante la pacienții cu ISH, [55] dar relația cauză-efect rămâne de stabilit.

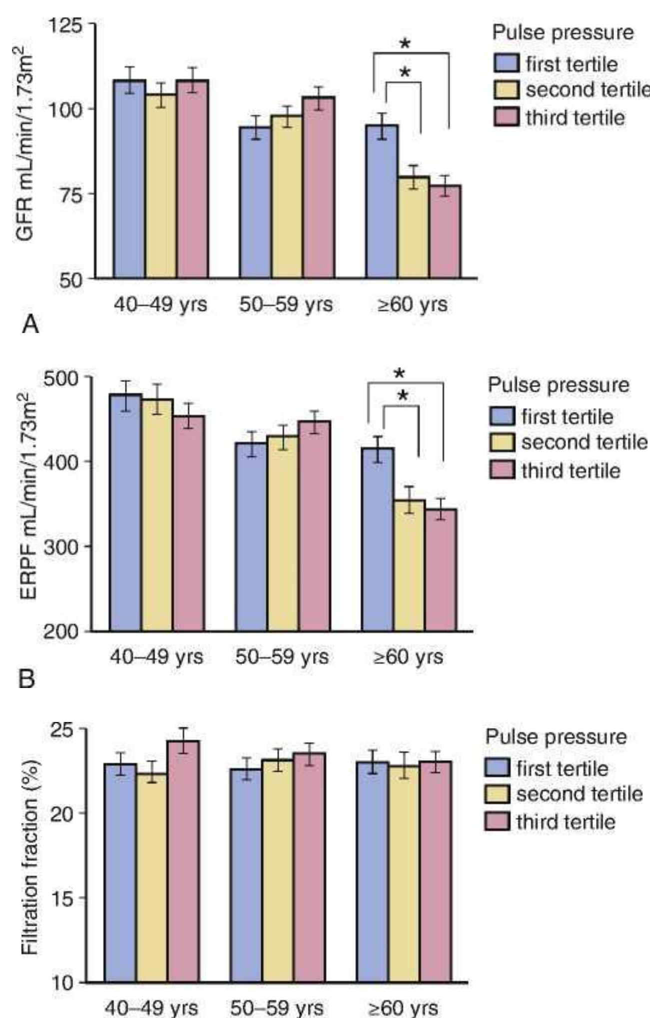
O problemă similară se referă la rolul rinichiului. Nu există nicio îndoială că afectarea funcției renale crește rigiditatea arterială și că prevalența ISH crește treptat odată cu etapele bolii cronice de rinichi. [20] Fie opusul

este, de asemenea, adevărat, este mai puțin ușor de definit. Într-un studiu transversal, hemodinamica renală (fluxul plasmatic renal, rata de filtrare glomerulară) a fost invers legată de presiunea pulsului la pacienții cu ISH, dar, după corecția pentru vârstă, relația a persistat doar la persoanele cu vârsta peste 60 de ani (Fig. 19.6). [58] Deși acest lucru sugerează că ISH este dăunătoare pentru rinichi la pacienții vârstnici, nu exclude posibilitatea alternativă ca o scădere subtilă a funcției renale să inițieze sau să agraveze pierderea elasticității arteriale, care la rândul său a explicat dezvoltarea ISH.

O observație prospectivă vine din Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP). [59] Acest studiu a arătat că atât SBP, cât și PP la momentul inițial au fost asociate semnificativ cu o scădere a funcției renale în timp. Din nou, datele nu permit concluzii certe despre motorul principal; în plus, este aproape imposibil să excludem un efect al vârstei.

Alte Aspecte

Deși rămâne o anumită incertitudine cu privire la importanța relativă a diferitelor componente ale tensiunii arteriale în predicția riscului, majoritatea datelor sugerează, din punct de vedere prognostic, nicio diferență.



SMOCHIN. 19.6 Valori ajustate ale ratei de filtrare glomerulară (RFG), fluxului plasmatic renal efectiv (ERPF) și fracției de filtrare (FF) în funcție de tertile de presiune a pulsului în trei categorii de vârstă. Toți pacienții aveau hipertensiune arterială sistolică izolată, definită ca o PAS de 140 mm Hg sau mai mare și o TAD mai mică de 90 mm Hg. *(Din Verhave JC, Fesler P, du Cailar G, Ribstein J, Safar ME, Mimran A. Presiunea crescută a pulsului este asociată cu funcția renală scăzută la pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolică izolată.* Hipertensiune. *2005;45:586-591.)*

între PP și SBP. Astfel, TAS este probabil cel mai bun predictor global unic al riscului de BCV, deoarece include elemente atât de rezistență crescută, cât și de rigiditate. Este important de știut că riscul se referă nu numai la presiunea de la birou, ci și la tensiunea arterială neinvazivă de 24 de ore (Fig. 19.7) [60] și măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu. [61,62]

Deși atât TAS cât și PP din artera brahială sunt indicatori puternici de risc la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată , inima vede doar tensiunea arterială centrală, adică TAS și PP în aorta ascendentă și artera carotidă și tocmai această presiune determină postsarcina cardiacă și, prin urmare, riscul cardiac. Deși la persoanele mai tinere presiunea arterei brahiale poate depăși presiunea centrală, există o diferență mai mică sau chiar deloc între cele două la vârste mai mari. [36] Deși presiunea centrală are o mică, dacă este deloc, superioritate față de presiunea brahială în predicția evenimentelor, indicele de creștere și viteza undei pulsului aortic au valoare predictivă independentă de presiunile periferice. [63,64] Într-un studiu franco-italian efectuat pe rezidenți ai unei case de bătrâni cu vârsta de 80 de ani sau mai mult, riscul a fost chiar mai mare legat de amplificarea presiunii pulsului decât de tensiunea arterială. [65]

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII SISTOLICE IZOLATE

Dovezi din procese

În 1991, studiul Hypertension Systolic in the Elderly Program (SHEP) a stabilit că pacienții mai în vârstă cu ISH au beneficiat de tratament. [66] Mai târziu, studiile Syst-Eur și Syst-China au coroborat aceste constatări. [67,68] Rezultatele pozitive sunt probabil bine menținute pe o perioadă prelungită de timp. [69] Studiul HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET), un studiu de intervenție care a implicat persoane foarte în vârstă (de la 80 la 105 ani la momentul inițial) a inclus pacienți cu PAS susținută de 160 mm Hg sau mai mare, dintre care o treime au avut ISH. [70] Deși nu au fost raportate rezultate pentru subgrupul cu ISH, studiul a arătat beneficii substanțiale de pe urma tratamentului. Tabelul 19.1 sintetizează principalele rezultate ale acestor patru studii. [71]

Există unele dovezi de la Syst-Eur că tratamentul activ protejează împotriva demenței, [72,73] dar acest lucru a fost mai puțin clar în procesul SHEP. [66,74] De asemenea, demența incidentă nu a fost redusă prin tratamentul în cadrul Hypertension in the Very Elderly Trial Cognitive Function Assessment (HYVET-COG). [75]

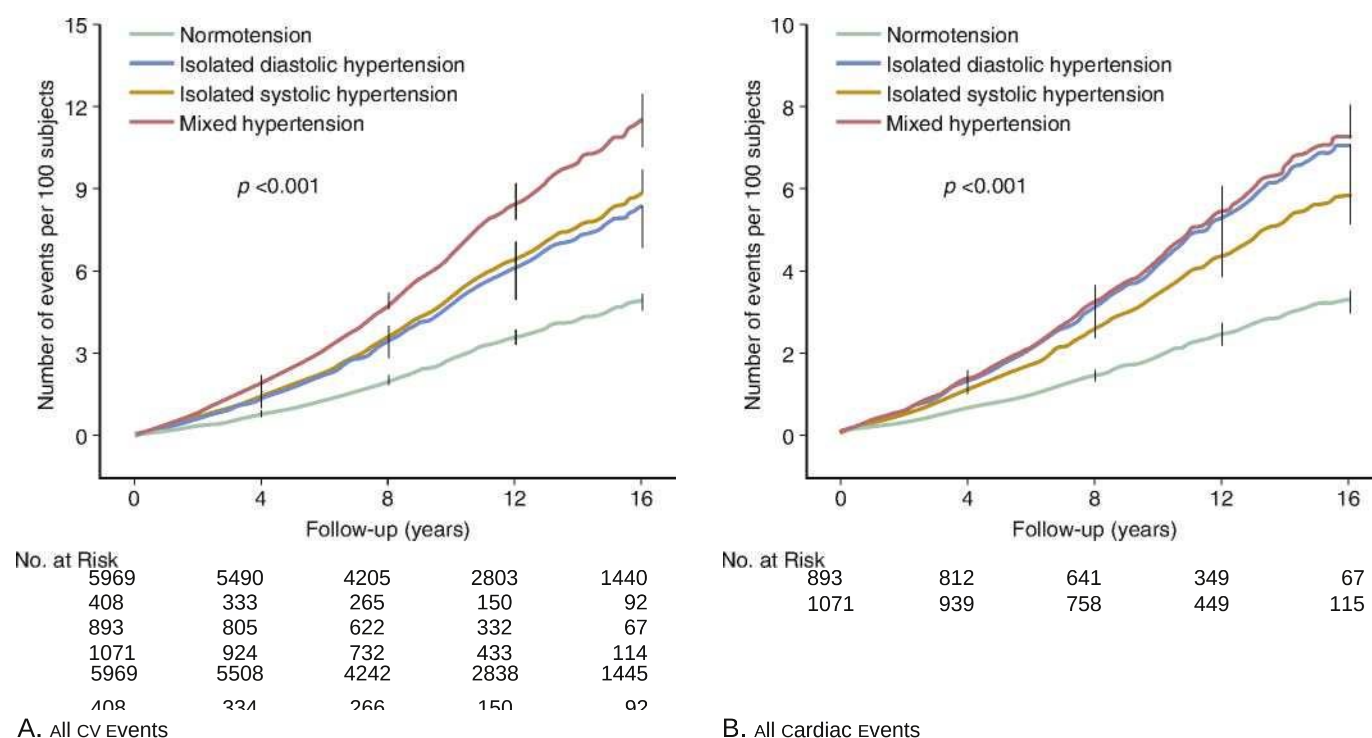


FIG. 19.7 Incidence of composite cardiovascular (CV) endpoints (A) and fatal combined with nonfatal cardiac events (B) in four categories of ambulatory blood pressure. Incidence was standardized to sex distribution and mean age in the whole study population. *(From Li Y, Wei FF, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes I. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations.* Circulation. *2014;130:466-474.)*

TABLE 19.1 Effects of Antihypertensive Treatment in Patients With Isolated Systolic Hypertension

	HYVET	SHEP	SYST-EUR	SYST-CHINA	SPRINT
Mean treatment BP reduction, SBP/DBP (mm Hg)	-29/-13	-27/-9	-23/-7	-20/-5	-15/-7
Stroke, % reduction	-30%	-32%	-42%	-38%	-38%
Coronary disease, % reduction	-23%[a]	-27%	-30%	+6%	-22%[a]
Heart failure, % reduction	-64%	-55%	-29%	-58%	-33%

HYVET, SHEP, Syst-Eur, and Syst-China, Outcome in actively treated group versus placebo; *SPRINT,* outcome in intensively treated group versus standard treatment.
[a]Only myocardial infarction.
(Modified and extended from Burney BO, Bakris GL. Hypertension and its management in the elderly. Semin Nephrol*. 2009;29:604-609.)*
BP, Blood pressure; *DBP,* diastolic blood pressure; *SBP,* systolic blood pressure.

Întrebări fără răspuns

Studiile majore controlate cu placebo privind hipertensiunea arterială la persoanele în vârstă cu ISH au recrutat pacienți cu o tensiune arterială sistolica la intrarea de 160 mm Hg sau mai mare. Cu toate acestea, -definiția actuală ia 140 mm Hg ca nivel limită, așa că există încă nevoie de studii care să testeze beneficiul scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu ISH și TAS între 140 și 160 mm Hg.

O altă problemă este la ce nivel poate fi redusă în siguranță tensiunea arterială. Numai studiile prospective pot stabili dacă există o curbă J indusă de tratament. Un studiu care se apropie a fost Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study (VALISH). În acest studiu, mai mult de 3000 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 70 și 85 de ani cu ISH (TAS > 160 mm Hg, TAD < 90 mm Hg) au fost randomizați la control strict (TAS țintă < 140 mm Hg) sau moderat (TAS țintă ≥ 140 până la <150 mm Hg). [76] După o perioadă de urmărire de aproape trei ani, mai puțini pacienți din grupul cu control strict au experimentat obiectivul principal compozit. Deși diferența a fost mică și nu -semnificativă statistic, [76] studiul a arătat cel puțin că este sigură scăderea tensiunii arteriale sub 140 mm Hg la această populație.

Un alt studiu relevant este Trialul de Intervenție a Tensiunii Sistolice (SPRINT). [77] Acest studiu a recrutat pacienți hipertensivi cu risc ridicat, cu o tensiune arterială sistolica de 130 până la 180 mm Hg și i-a randomizat la tratament standard (țintă TAS de 140 mm Hg) sau tratament intensiv (TAS < 120 mm Hg). PAD medie la momentul inițial a fost de 78 mm Hg, astfel încât trebuie să fi existat o proporție substanțială de pacienți cu ISH. Rezultatele au arătat un beneficiu copleșitor în grupul cu tratament intensiv, sugerând că este atât benefic, cât și sigur să scădeți tensiunea arterială la un nivel atât de scăzut. [77]

Cu toate acestea, există unele îngrijorări în ceea ce privește funcția renală. În studiul Syst-Eur, tratamentul activ nu a influențat creatinina serică medie sau clearance-ul calculat al creatininei și chiar a redus incidența disfuncției renale ușoare și a proteinuriei. [78] În schimb, în studiul SPRINT [77] semnificativ mai mulți pacienți din grupul cu tratament intensiv au prezentat o scădere a ratei estimate de filtrare glomerulară de 30% sau mai mult până la o valoare mai mică de 60 ml pe minut per 1,73 m^2.

În cele din urmă, există problema fragilității. Există o anumită îngrijorare că pacienții fragili beneficiază mai puțin de pe urma tratamentului antihipertensiv, [79] deși nu au fost găsite dovezi pentru un astfel de efect în studiul HYVET. [80] Cu toate acestea, pacienții care intră într-un studiu clinic tind să fie mai sănătoși decât colegii lor. [81] Într-adevăr, un studiu efectuat pe rezidenți fragili ai unei case de bătrâni a sugerat că terapia antihipertensivă poate chiar crește mortalitatea. [82] În general, pacienții hipertensivi care sunt independenți funcțional sunt tratați cel mai bine în același mod ca și pacienții mai tineri, dar nu există dovezi suficiente că octogenarii polimedicați fragili beneficiază mult de pe urma tratamentului. [83]

CE TRATAMENT ANTIHIPERTENSIV PENTRU HIPERTENSIUNEA SISTOLICA IZOLATA?

La pacienții vârstnici, măsurile de stil de viață ar trebui să facă întotdeauna parte dintr-un regim antihipertensiv [84] deși eficacitatea lor nu a fost foarte bine stabilită. O re-analiză a studiilor de reducere a cantității de sare a oferit totuși dovezi că chiar și în ISH o scădere modestă a aportului de sare poate scădea tensiunea arterială sistolica cu aproximativ 10 mm Hg. [85] Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor acest lucru nu va fi suficient pentru a controla tensiunea arterială și va fi necesară o farmacoterapie suplimentară. [86]

Problema cu care clasă de medicamente este cea mai potrivită pentru a începe la pacienții cu ISH rămâne controversată. Beneficiul prognostic poate fi atribuit doar acelor medicamente care au fost utilizate în studiile cu rezultate ample controlate cu placebo. Pentru ISH, aceasta înseamnă clortalidonă și/sau atenolol (SHEP), nitrendipină și/sau enalapril și/sau hidroclorotiazidă (Syst-Eur), captopril (Syst-China) și poate, de asemenea, indapamidă și/sau perindopril (HYVET). Dacă cineva adoptă un punct de vedere mai liberal, asta se traduce

în diuretice, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA): pe scurt, patru din cele cinci clase majore de medicamente antihipertensive. Nu există astfel de dovezi de prognostic la pacienții cu ISH pentru receptorii angioten sin II, blocanții receptorilor de tip 1 (AT1). Cu toate acestea, un substudiu al studiului LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study) la pacienții cu ISH și hipertrofie ventriculară stângă documentată electrocardiografic a demonstrat un beneficiu mai mare adus de losartan cu sau fără hidroclorotiazidă decât de atenolol cu sau fără acest diuretic. [87] Ar trebui să ținem cont, totuși, de faptul că majoritatea pacienților din toate aceste studii au necesitat terapie combinată cu cel puțin două medicamente. [84] Prin urmare, este util să comparați diferite regimuri de tratament. Acest lucru a fost făcut în studiul Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH), care a comparat morbiditatea și mortalitatea la 11.506 bărbați și femei cu risc ridicat (vârsta medie, 68 de ani) randomizati cu una dintre cele două regimuri inițiale de combinație : un inhibitor al canalelor de calciu) (plus un inhibitor al canalelor de calciu) (plus un blocant al canalelor de calciu) (plus un inhibitor de calciu ACE) diuretic (hidroclorotiazidă) plus același inhibitor al ECA. [88] Ambele regimuri au redus tensiunea arterială aproape în mod egal la mai puțin de 130/80 la aproape 80% dintre pacienți, dar a existat o reducere cu 20% mai mare a morbidității și mortalității cardiovasculare în brațul benazepril/amlodipină comparativ cu celălalt. [88] În plus, funcția renală a fost mai bine păstrată cu benazepril/amlodipină. [84]

În prezent, mai multe combinații de medicamente antihipertensive sunt comparate cap la cap la pacienții cu ISH în ceea ce privește potențialul lor de scădere a tensiunii arteriale. Acest lucru poate produce nicio diferență sau diferențe minore [89] dar ne va oferi informații utile despre tipul de medicamente care merită să folosim, atâta timp cât nu sunt disponibile alte date despre rezultat.

O dezvoltare recentă în tratamentul hipertensiunii arteriale, în special a hipertensiunii rezistente, este cea a denervației renale. [90,91] Pe scurt, un cateter de radiofrecvență (sau variantă) este avansat în artera renală și fibrele nervoase autonome, care se desfășoară de-a lungul arterei renale, sunt ablate. Acest lucru va duce la o reducere a activității simpatice generale și, prin urmare, a tensiunii arteriale. Adevărata valoare a acestei tehnici, totuși, nu a fost încă pe deplin stabilită și, în orice caz, efectul pare să fie mai puțin pronunțat la pacienții cu ISH. [92]

TREBUIE SĂ ȚINTIM TENSIUNEA ARTERIALĂ SAU RIGIDITATEA ATERIALĂ?

Abordarea noastră clasică pentru tratamentul hipertensiunii arteriale este de a folosi medicamente care scad presiunea. În cazul ISH, acest lucru poate să nu fie suficient și ar putea fi necesar să căutăm terapii care să reducă rigiditatea arterială. Manisty și colegii au efectuat o meta-analiză a efectelor comparative ale diferitelor clase de medicamente antihipertensive asupra presiunii centrale și brahiale și a indicelui de creștere, așa cum sa observat în 24 de studii randomizate. [93] Deși dimensiunile eșantionului au fost mici, au descoperit că toate clasele de medicamente au redus presiunea brahială și centrală în comparație cu placebo, cu un efect puțin mai mare asupra presiunii brahiale. Ei au descoperit în continuare că beta- blocantele și diureticele au avut un efect mai mic asupra presiunii centrale decât asupra brahială, în timp ce alte monoterapii au avut efecte egale. Acest lucru ar implica faptul că beta-blocantele sunt medicamente mai puțin favorabile pentru utilizare. Cu toate acestea, având în vedere dimensiunile limitate ale eșantionului, aceste date trebuie încă interpretate cu oarecare precauție.

Mai multe alte studii au arătat că o varietate de agenți antihipertensivi sunt capabili să reducă PWV, dar rămâne enigmatic dacă acest lucru este sau nu complet independent de efectul lor asupra tensiunii arteriale. [94] Există o meta-analiză a datelor individuale din 15 studii randomizate care a sugerat un astfel de efect independent. [95]

Medicamentele antihipertensive cu proprietăți vasodilatatoare vor scădea rigiditatea arterelor mari în amonte prin diminuarea

presiune intramurală și scăderea întinderii pe artere elastice. [96] Cu toate acestea, până în prezent nu există încă nicio dovadă că rigiditatea arterială este reversibilă și agenții antihipertensivi disponibili vor ameliora cel mult rigiditatea, dar nu o vor inversa.

Nitrații au fost uneori recomandați pentru utilizare la pacienții cu ISH. Într-adevăr, în doze care nu afectează rezistența vasculară periferică, ele pot scădea reflexia precoce a undei , pot reduce PP central și, prin urmare, sarcina ventriculară stângă mai scăzută pe inimă, chiar și fără a provoca o modificare semnificativă a rigidității arteriale. Dacă asta se traduce sau nu într-un progres mai bun , rămâne totuși de văzut. [94]

REZUMAT

Odinioară considerată o parte nesemnificativă a procesului de îmbătrânire , dezvoltarea ISH este acum văzută ca o manifestare târzie a rigidității arteriale crescute la populația de vârstă mijlocie și în vârstă. Riscul său inerent crescut pentru evenimente vasculare evidențiază importanța controlului acestuia. Există dovezi copleșitoare că tratamentul farmacologic al ISH reduce evenimentele cardiovasculare la vârstnici. Paradoxal, ISH rămâne mai greu de controlat decât hipertensiunea diastolică și încă nu știm ce tip de medicament este preferabil în acest sens.

Referințe

1. Ghidurile esh/esc din 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2013;31:1281-1357.
2. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND și colab. Modele hemodinamice ale modificărilor tensiunii arteriale legate de vârstă. Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 1997;96:308-315.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Risc rezidual pe parcursul vieții pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale la femei și bărbați de vârstă mijlocie: Studiul Framingham Heart. *JAMA* . 2002;287:1003-1010.
4. Yano Y, Stamler J, Garside DB, et al. Hipertensiunea sistolică izolată la adulții tineri și de vârstă mijlocie și riscul de mortalitate cardiovasculară la 31 de ani: studiul Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Am Coll Cardiol* . 2015;65:327-335.
5. Liu X, Rodriguez CJ, Wang K. Prevalența și tendințele hipertensiunii sistolice izolate în rândul adulților netratați din Statele Unite. *J Am Soc Hypertens* . 2015;9:197-205.
6. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominanța hipertensiunii sistolice izolate printre hipertensivii de vârstă mijlocie și vârstnici: analiză bazată pe Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES) III. *Hipertensiune arterială* . 2001;37:869-874.
7. Kim NR, Kim HC. Prevalența și tendințele hipertensiunii sistolice izolate în rândul adulților coreeni: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției din Coreea, 1998-2012. Circul *coreean J.* 2015;45:492-499.
8. Qi SF, Zhang B, Wang HJ și colab. Prevalența subtipurilor de hipertensiune arterială în 2011 și tendințele din 1991 până în 2011 în rândul adulților chinezi. *J Epidemiol Community Health* . 2016;70:444-451.
9. Franklin SS, Pio JR, Wong ND și colab. Predictorii hipertensiunii diastolice și sistolice de nou debut : Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 2005;111:1121-1127.
10. Esposito R, Izzo R, Galderisi M, et al. Identificarea fenotipurilor cu risc de tranziție de la hipertensiune arterială diastolică la hipertensiune arterială sistolică izolată. *J Hum Hipertens* . 2016;30:392-396.
11. Greenwald SE. Îmbătrânirea arterelor conducte. *J Pathol* . 2007;211:157-172.
12. O'Rourke MF. Hemodinamica arterială pulsatilă în hipertensiune arterială. *Aust NZJ Med* . 1976;6(Suppl 2):40-48.
13. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adult. *Imagistica JACC Cardiovasc* . 2008;1:739-748.
14. O'Rourke M, Farnsworth A, O'Rourke J. Dimensiuni aortice și rigiditate la adulții normali. *Imagistica JACC Cardiovasc* . 2008;1:749-751.
15. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Reunanen A, Groop PH, Finnish Diabetic Nephropathy Study G. Modelul alterat al tensiunii arteriale legat de vârstă în diabetul de tip 1. *Circulația* . 2004;110:1076-1082.
16. Ko GT, Cockram CS, Chow CC și colab. Efectele indicelui de masă corporală, ale glucozei plasmatice și ale colesterolului asupra hipertensiunii sistolice izolate. *Int J Cardiol* . 2005;101:429-433.
17. Franklin SS, Chow VH, Mori AD, Wong ND. Semnificația dbp scăzut la noi adulții cu hipertensiune arterială sistolică izolată. *J Hipertens* . 2011;29:1101-1108.
18. Li CH, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Lu FH, Chang CJ. Rigiditate arterială crescută la subiecții cu toleranță redusă la glucoză și diabet nou diagnosticat, dar nu izolată glicemia a jeun afectată. *J Clin Endocrinol Metab* . 2012;97:E658-662.
19. Cheng LT, Chen HM, Tang LJ și colab. Studiul rigidității aortice în diferite subtipuri de hipertensiune arterială la pacienții dializați. *Hipertens Res* . 2008;31:593-599.
20. Cheng LT, Gao YL, Gu Y și colab. Creșterea treptată a prevalenței hipertensiunii arteriale sistolice izolate cu stadiile bolii cronice de rinichi. *Transplant Nephrol Dial* . 2008;23:3895-3900.
21. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H, și colab. Rigiditate arterială și declin la persoanele cu funcție renală normală/boală renală cronică precoce. *Ateroscleroza* . 2010;212:345-350.
22. Sprini D, Rini GB, Di Stefano L, Cianferotti L, Napoli N. Corelation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Case Miner Bone Metab* . 2014;11:117-119.
23. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. Hipertensiunea arterială și pierderea mineralelor osoase la femeile albe în vârstă: un studiu prospectiv. Grupul de cercetare Studiul fracturilor osteoporotice . *Lancet* . 1999;354:971-975.
24. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Calcificarea aortică și riscul de osteoporoză și fracturi. *J Clin Endocrinol Metab* . 2004;89:4246-4253.
25. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, și colab. Anglo-Cardiff Collaboration Trial I. Calcificarea aortică este asociată cu rigiditatea aortei și hipertensiunea sistolică izolată la persoanele sănătoase. *Hipertensiune arterială* . 2009;53:524-531.
26. Omvik P, Lund-Johansen P. Hemodinamica hipertensiunii arteriale. În: Mancia G, Grassi G, Redon J, eds. *Manual de hipertensiune arterială al Societății Europene de Hipertensiune arterială* . Boca Raton, FL: CRC Press; 2014:101-114.
27. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Rețeaua europeană pentru investigarea non-invazivă a arterelor mari. Document de consens de experți privind rigiditatea arterială: aspecte metodologice și aplicații clinice. *Eur Heart J* . 2006;27:2588-2605.
28. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ și colab. Modificări ale rigidității arteriale și reflecției valurilor odată cu înaintarea în vârstă la bărbați și femei sănătoși: studiul inimii Framingham. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:1239-1245.
29. Kroeker EJ, Wood EH. Compararea impulsurilor de presiune arterială centrală și periferică înregistrate simultan în timpul repausului, exercițiului și poziției înclinate la om. *Circ Res* . 1955;3:623-632.
30. Laurent S, Safar M. Lezarea arterelor mari: măsurare și importanță clinică. În: Mancia G, Grassi G, Redon J, eds. *Manual de hipertensiune arterială al Societății Europene de Hipertensiune arterială* . Boca Raton, FL: CRC Press; 2014:191-202.
31. Valori de referință pentru colaborarea privind rigiditatea arterială. Determinanți ai vitezei undei pulsului la persoanele sănătoase și în prezența factorilor de risc cardiovascular: „stabilirea valorilor normale și de referință". *Eur Heart J* . 2010;31:2338-2350.
32. Verwoert GC, Franco OH, Hoeks AP și colab. Rigiditatea arterială și hipertensiunea arterială la o populație mare de persoane netratate: Studiul Rotterdam. *J Hipertens* . 2014;32:1606-1612. discuție 1612.
33. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Viteza undei pulsului este un predictor independent al creșterii longitudinale a tensiunii arteriale sistolice și al hipertensiunii arteriale incidente în Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* . 2008;51:1377-1383.
34. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Traiectorii longitudinale ale rigidității arteriale și rolul tensiunii arteriale: studiul longitudinal al îmbătrânirii din Baltimore. *Hipertensiune arterială* . 2013;62:934-941.
35. AlGhatrif M, Lakatta EG. Enigma rigidității arteriale, a tensiunii arteriale crescute și a îmbătrânirii. *Curr Hypertens Rep* . 2015;17:12.
36. Giannattasio C, Laurent S. Tensiunea arterială centrală. În: Mancia G, Grassi G, Redon J, eds. *Manual de hipertensiune arterială al Societății Europene de Hipertensiune arterială* . Boca Raton, FL: CRC Press; 2014:257-268.
37. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. Rolul tensiunii arteriale diastolice în tratarea hipertensiunii sistolice izolate. *Arch Intern Med* . 1999;159:2004-2009.
38. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Presiunea pulsului este utilă în predicția - riscului de boală coronariană? Studiul inimii Framingham. *Circulația* . 1999;100:354-360.
39. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Riscurile hipertensiunii sistolice izolate netratate și tratate la vârstnici: meta-analiză a studiilor rezultate. *Lancet* . 2000;355:865-872.
40. Li H, Kong F, Xu J, Zhang M, Wang A, Zhang Y. Subtipuri de hipertensiune și risc de boli cardiovasculare într-o populație mongolă, Mongolia interioară, China. *Clin Exp Hypertens* . 2016;38:39-44.
41. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspective asupra hipertensiunii arteriale sistolice. Studiul Framingham. *Circulația* . 1980;61:1179-1182.
42. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Tensiunea arterială sistolică, rigiditatea arterială și riscul de accident vascular cerebral. Studiul Framingham. *JAMA* . 1981;245:1225-1229.
43. Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH. Hipertensiune arterială sistolică izolată și mortalitate după vârsta de 60 de ani. Un studiu prospectiv bazat pe populație. *Am J Epidemiol* . 1983;118:365-376.
44. Ambrosio GB, Zamboni S, Pilotto L, Dal Palu C. Hipertensiune sistolică izolată în comunitate . Date dintr-un studiu asupra populației și registrul hipertensiunii în nordul Italiei. *Clin Exp Hypertens A* . 1982;4:1133-1150.
45. Forette F, de la Fuente X, Golmard JL, Henry JF, Hervy MP. Semnificația prognostică a hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici. Rezultatele unui sondaj longitudinal de zece ani. *Clin Exp Hypertens A* . 1982;4:1177-1191.
46. Staessen J, Amery A, Fagard R. Hipertensiune sistolică izolată la vârstnici. *J Hipertens* . 1990;8:393-405.
47. Petrovitch H, Curb JD, Bloom-Marcus E. Hipertensiune sistolică izolată și risc de accident vascular cerebral la bărbații japonez-americani. *Accident vascular cerebral* . 1995;26:25-29.
48. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Hipertensiune sistolică izolată . Informații de prognostic oferite de presiunea pulsului. *Hipertensiune arterială* . 1999;34:375-380.
49. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Presiunea pulsului și viteza undei pulsului sunt legate de declinul cognitiv din Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:99-104.
50. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Hipertensiune arterială sistolică izolată și boală car diovasculară subclinică la vârstnici. Constatările inițiale din studiul de sănătate cardiovasculară. *JAMA* . 1992;268:1287-1291.
51. Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PT, Grobbee DE. Hipertensiune arterială sistolică izolată și grosimea peretelui vasului arterei carotide. Studiul pentru bătrâni din Rotterdam. *Tromb arterioscler* . 1993;13:64-69.
52. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, et al. Asocierea hipertensiunii mascate sistolice izolate, diastolice izolate și sistolico-diastolice cu grosimea intima-media a arterei carotide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2015;17:22-26.
53. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson Jr SK, Kelsey SF, Kuller LH. Predictori ai stenozei carotide la adulții în vârstă cu și fără hipertensiune arterială sistolica izolată. *Accident vascular cerebral* . 1993;24:355-361.
54. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Grosimea intima-media carotidă comună și riscul de accident vascular cerebral și infarct miocardic: studiul Rotterdam. *Circulația* . 1997;96:1432-1437.
55. Sutton KC, Wolfson Jr SK, Kuller LH. Boala arterială carotidiană și a extremităților inferioare la adulții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată. *Accident vascular cerebral* . 1987;18:817-822.
56. Powell TM, Glynn RJ, Buring JE, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD. Importanța relativă a controlului tensiunii arteriale sistolice versus diastolice și boala arterială periferică simptomatică incidentă la femei. *Vasc Med* . 2011;16:239-246.
57. Safar ME, Priollet P, Luizy F, et al. Boala arterială periferică și hipertensiune sistolică izolată: studiul ATTEST. *J Hum Hipertens* . 2009;23:182-187.
58. Verhave JC, Fesler P, du Cailar G, Ribstein J, Safar ME, Mimran A. Presiunea crescută a pulsului este asociată cu funcția renală scăzută la pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolica izolată . *Hipertensiune arterială* . 2005;45:586-591.
59. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Tensiunea arterială și scăderea funcției renale: constatări ale hipertensiunii sistolice la programul pentru vârstnici (oaie). *J Am Soc Nephrol* . 2002;13:2776-2782.
60. Li Y, Wei FF, Thijs L, et al. Subtipurile de hipertensiune arterială ambulatorie și tensiunea arterială sistolică și diastolică de 24 de ore ca predictori de rezultat distincti la 8341 de persoane netratate recrutate din 12 populații. *Circulația* . 2014;130:466-474.
61. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, et al. Prognosticul hipertensiunii arteriale sistolice și diastolice izolate, evaluat prin auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu: studiul Ohasama. *Arch Intern Med* . 2000;160:3301-3306.
62. Niiranen TJ, Rissanen H, Johansson JK, Jula AM. Prognosticul cardiovascular general al hipertensiunii sistolice izolate, al hipertensiunii diastolice izolate și al presiunii pulsului definit cu măsurători la domiciliu: studiul Finn-home. *J Hipertens* . 2014;32:518-524.

63. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Predicția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele cu hemodinamică centrală: o revizuire atică a sistemului și meta-analiză. *Eur Heart J* . 2010;31:1865-1871.
64. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Viteza undei pulsului aortic îmbunătățește predicția evenimentelor cardiovasculare: o meta-analiză a unui participant individual a datelor observaționale prospective de la 17.635 de subiecți. *J Am Coll Cardiol* . 2014;63:636-646.
65. Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortalitatea și evenimentele cardiovasculare sunt cel mai bine prezise prin amplificarea scăzută a presiunii pulsului central/periferic, dar nu prin nivelurile ridicate ale tensiunii arteriale la subiecții vârstnici din azilul de bătrâni: studiul PARTAGE (valori predictive ale tensiunii arteriale și rigidității arteriale în populația instituționalizată foarte în vârstă). *J Am Coll Cardiol* . 2012;60:1503-1511.
66. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Rezultatele finale ale programului de hipertensiune sistolică la vârstnici (ovine). *JAMA* . 1991;265:3255-3264.
67. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Comparație randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată. *Lancet* . 1997;350:757-764.
68. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, pentru grupul de colaborare pentru hipertensiunea sistolică din China (Syst-China). Comparația tratamentului activ și placebo la pacienții chinezi mai în vârstă cu hipertensiune sistolice izolată. *J Hipertens* . 1998;16:1823-1829.
69. Patel AB, Kostis JB, Wilson AC, Shea ML, Pressel SL, Davis BR. Rezultate fatale pe termen lung la subiecții cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu: urmărirea de paisprezece ani a programului de hipertensiune arterială sistemică la vârstnici. *Accident vascular cerebral* . 2008;39:1084-1089.
70. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* . 2008;358:1887-1898.
71. Burney BO, Bakris GL. Hipertensiunea arterială și managementul acesteia la vârstnici. *Semin Nefrol* . 2009;29:604-609.
72. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevenirea demenței cu tratament antihipertensiv: noi dovezi din studiul hipertensiunii sistolice în Europa (syst-eur). *Arch Intern Med* . 2002;162:2046-2052.
73. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevenirea demenței în studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, hipertensiunii arteriale sistolice în Europa (Syst-Eur). *Lancet* . 1998;352:1347-1351.
74. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Mai puțină ateroscleroză și tensiune arterială scăzută pentru o perspectivă de viață semnificativă, cu mai mult creier. *Hipertensiune arterială* . 2007;49:389-400.
75. Peters R, Beckett N, Forette F și colab. Incident de demență și scăderea tensiunii arteriale în hipertensiunea arterială în studiul foarte vârstnic Evaluarea funcției cognitive (hyvet-cog): un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet Neurol* . 2008;7:683-689.
76. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Tensiunea arterială țintă pentru tratamentul hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici: valsartan în studiul hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:196-202.
77. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
78. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Urmărirea funcției renale la pacienții vârstnici tratați și netratați cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Investigatorii studiului hipertensiunii sistolice în Europa (Syst-Eur). *J Hipertens* . 2001;19:511-519.
79. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Tratamentul hipertensiunii arteriale la cei mai bătrâni: un rol critic pentru fragilitate? *Hipertensiune arterială* . 2014;63:433-441.
80. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. Nicio dovadă că fragilitatea modifică impactul pozitiv al tratamentului antihipertensiv la persoanele foarte vârstnice: o investigație a impactului fragilității asupra efectului tratamentului în studiul hipertensiunii în studiile foarte în vârstă (HYVET), un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al antihipertensivelor la persoanele cu hipertensiune arterială în vârstă de 80 de ani și peste. *BMC Med* . 2015;13:78.
81. Bulpitt CJ, Beckett NS, Peters R, et al. Caracteristicile inițiale ale participanților la hipertensiune arterială în studiul foarte în vârstă (HYVET). *Presă de sânge* . 2009;18:17-22.
82. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Tratamentul cu mai multe medicamente pentru tensiunea arterială , tensiunea arterială atinsă și mortalitatea la rezidenții mai în vârstă din azilul de bătrâni: studiul PARTAGE. *JAMA Intern Med* . 2015;175:989-995.
83. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polifarmacia la pacientul în vârstă: managementul - hipertensiunii la octogenari. *JAMA* . 2015;314:170-180.
84. Oliva RV, Bakris GL. Managementul hipertensiunii arteriale la vârstnici. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* . 2012;67:1343-1351.
85. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Reducerea modestă a cantității de sare scade tensiunea arterială în hipertensiunea arterială sistolică izolată și hipertensiunea combinată. *Hipertensiune arterială* . 2005;46:66-70.
86. Weinberger MH. Restricția de sare în tratamentul hipertensiunii sistolice izolate și combinate : este suficient? *Hipertensiune arterială* . 2005;46:31-32.
87. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Efectele losartanului asupra morții și mortalității cardiovasculare la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată și hipertrofie ventriculă stângă: o intervenție cu losartan pentru substudiu de reducere a punctului final (viață). *JAMA* . 2002;288:1491-1498.
88. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotia zidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. *N Engl J Med* . 2008;359:2417-2428.
89. Modesti PA, Omboni S, Taddei S, et al. Zofenopril sau irbesartan plus hidroclorotiazidă la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată netratate sau necontrolate prin tratament anterior: un studiu dublu-orb, randomizat. *J Hipertens* . 2015.
90. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, și colab. Denervarea simpatică renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: un studiu de cohortă multicentric privind siguranța și dovada principiului. *Lancet* . 2009;373:1275-1281.
91. Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, de Leeuw PW. Strategii noi bazate pe proceduri și dispozitive în gestionarea hipertensiunii arteriale sistemice. *Eur Heart J* . 2011;32:537-544.
92. Ewen S, Ukena C, Linz D și colab. Efectul redus al denervației renale percutanate asupra tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică izolată. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:193-199.
93. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analiză a efectelor comparative ale diferitelor clase de agenți antihipertensivi asupra tensiunii arteriale brahiale și sistolice centrale și indicele de creștere. *Br J Clin Pharmacol* . 2013;75:79-92.
94. Fok H, Cruickshank JK. Tratamentul viitor al hipertensiunii arteriale: schimbarea atenției de la scăderea tensiunii arteriale la modularea rigidității arteriale? *Curr Hypertens Rep* . 2015;17:67.
95. Ong KT, Delerme S, Pannier B, et al. Rigiditatea aortică este redusă dincolo de scăderea tensiunii arteriale prin tratament antihipertensiv pe termen scurt și pe termen lung: o meta-analiză a datelor individuale la 294 de pacienți. *J Hipertens* . 2011;29:1034-1042.
96. Nichols WW, O'Rourke MF. *Fluxul sanguin al lui Mcdonald în artere: principii teoretice, experimentale și clinice* . Londra: Arnold; 1998.

20 Assessment of Target Organ Damage

Christian Ott and Roland E. Schmieder



Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară (CV) indusă de hipertensiune arterială este cauzată de modificări structurale și funcționale ale creierului, inimii, ochilor, rinichilor și sistemului vascular. Este important că aceste leziuni hipertensive de organ țintă (TOD) pot fi detectate într-un stadiu subclinic incipient, adică ca un stadiu asimptomatic și reversibil al bolii înainte de apariția evenimentelor CV fatale și nefatale. Sistemele clasice de scor utilizate pentru estimarea riscului CV total nu iau în considerare TOD deoarece aceste sisteme de scor sunt valabile doar la pacienții hipertensivi fără TOD. Odată ce s-a dezvoltat TOD, chiar și intermediar (de exemplu, scăderea ratei de filtrare glomerulară estimată [GFR], hipertrofia ventriculară stângă [LVH]), aceste afecțiuni sunt de mult peste scris orice predicție de risc din scorurile factorilor de risc CV. TOD reprezintă o etapă intermediară în continuum CV, cerebrovascular și renal și progresia sa depinde atât de durata, cât și de severitatea hipertensiunii arteriale (TA). Deși nu există nicio îndoială că hipertensiunea arterială are o relație independentă cu mai multe TOD, impactul individual al hipertensiunii arteriale este divers. Prin urmare, acest capitol se adresează în principal TOD cu hipertensiunea arterială fiind cel mai important factor de risc atribuibil.

Dintr-o perspectivă terapeutică, este esențial să se trateze hipertensiunea într-un stadiu în care modificările TOD sunt reversibile și să fie agresiv pentru a realiza rapid controlul TA.

O varietate de tehnici sunt disponibile în prezent pentru a diagnostica TOD nasului în diferite organe, dar cu diferențe de sensibilitate și specificitate. TOD poate fi evaluată în mod obișnuit în cadrul studiului clinic, dar aplicabilitatea este limitată în funcție de disponibilitatea diferitelor tehnici și de strategia de rambursare a sistemelor de sănătate. Importanța clinică a TOD este subliniată și de faptul că TOD necesită nu numai o terapie medicamentoasă mai agresivă și imediată, ci și de perspectiva clară de a reduce TOD și riscul asociat. Astfel, regresia TOD este un instrument util din punct de vedere clinic pentru evaluarea eficacității tratamentului antihipertensiv la pacienții individuali. Prin urmare, acest capitol subliniază, de asemenea, consecințele regresiei TOD prin tratamentul antihipertensiv și încearcă să stabilească dacă modificările TOD au sau nu semnificație prognostică asociată.

ORGA ȚINTĂ „*CREIER*"

În general, creierul este foarte vulnerabil la efectele nocive ale TA crescute și reprezintă organul țintă clasic al leziunilor induse de TA. Hipertensiunea arterială, dincolo de efectul său bine-cunoscut de a provoca accident vascular cerebral clinic (ischemic și hemoragic), este, de asemenea, asociată cu riscul de leziuni cerebrale asimptomatice (subclinice), cum ar fi boala vaselor mici cerebrale (SVD). Utilizarea pe scară largă a imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN) aplicată pentru căutarea leziunilor cerebrovasculare și cerebrale are o disponibilitate limitată (în unele țări) și costuri ridicate în evaluarea pacienților hipertensivi, deși infarctul cerebral tăcut ar trebui căutat la toți subiecții hipertensivi cu tulburări, tulburări cognitive și, în special, pierderi de memorie.

Accident vascular cerebral

Incidența accidentului vascular cerebral a scăzut cu peste 40% în ultimele 4 decenii în țările cu venituri mari, dar în aceeași perioadă, incidența s-a dublat în țările cu venituri mici și medii. [1] Deoarece vârsta este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru accident vascular cerebral, s-a propus că îmbătrânirea populației mondiale -implică un număr tot mai mare de persoane expuse riscului. [2] Scăderea incidenței accidentului vascular cerebral în țările cu venituri mari este, de asemenea, considerată a fi legată de o mai bună gestionare a riscului CV. În țările occidentale, aproximativ 80% dintre accidentele vasculare cerebrale sunt ischemice, iar restul de 20% sunt hemoragice. Această distincție între accidentul vascular cerebral hemoragic și ischemic este critică pentru managementul accidentului vascular cerebral și deciziile de tratament.

Principalele mecanisme care cauzează accidentul vascular cerebral ischemic sunt tromboza și embolia. Ateroscleroza este cea mai frecventă caracteristică, iar ruptura plăcii cauzează un accident vascular cerebral ischemic în aval. Condițiile patologice care cauzează accidentul vascular cerebral ischemic trombotic sunt stenoza de grad înalt a arterei carotide interne, displazia fibromusculară (FMD), arterita (adică, celulele gigantice și Takayasu) și disecția vasculară. AVC-ul embolic poate apărea ca urmare a embolizării dintr-o varietate de surse (de exemplu, atriul stâng, boala valvei mitrale, plăci aterotrombotice în zona aortică), dar cea mai frecventă cauză de bază este fibrilația atrială.

Localizări multiple ale infarctului (în diferite paturi vasculare) sugerează inima (și aorta) ca origine a emboliei. Accidentul vascular cerebral ischemic poate fi subdivizat conform clasificării TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), [3] care se bazează pe simptomele clinice, precum și pe rezultatele investigațiilor ulterioare (Caseta 20.1).

Valoarea prognostică a schimbării

În prevenirea primară și secundară a accidentului vascular cerebral, -tratamentul antihipertensiv reprezintă o piatră de temelie a opțiunilor de tratament. A fost documentată o relație continuă între TA și apariția accidentului vascular cerebral [4] și, dimpotrivă, studiile clinice și meta-analizele au arătat că scăderea tensiunii arteriale are ca rezultat un risc substanțial redus de accident vascular cerebral atât în prevenția primară, cât și în cea secundară. [5,6]

Boala vaselor mici

Trebuie avut în vedere faptul că terminologia și definițiile pentru SVD variază între studii (de exemplu, leziuni ale substanței albe, -hiperintensitate, -modificări, -boală). Prin urmare, standardele de raportare a modificărilor vasculare în nEuroimaging (STRIVE) au propus terminologia RMN și constatările leziunilor (Fig. 20.1). [7]

Hiperintensitatea substanței albe

Dintre toate subtipurile de SVD, hiperintensitatea substanței albe (WMH) este cea mai răspândită leziune în populația generală. Aproximativ fiecare al doilea pacient în vârstă de patruzeci de ani, [8] iar peste 90% dintre cei peste 80 de ani au WMH. [9]

Hipertensiunea arterială este considerată un factor de risc important atât pentru volumul, cât și pentru progresia WMH. [10] Important,

CASETA 20.1 TOAST Clasificarea accidentului vascular cerebral ischemic

1. Ateroscleroza cu artere mari (embolie/tromboză) Caracteristici:
1. Clinic: disfuncție corticală sau a trunchiului cerebral sau cerebelos
2. Imagistică: infarct cortical, cerebelos, trunchi cerebral sau subcortical mai mare de 1,5 cm la tomografie computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)
3. Test: stenoză (mai mare de 50%) sau ocluzie a unei artere cerebrale majore sau a unei artere corticale ramificate evidențiate prin imagistică cu ultrasunete duplex sau arteriografie.

2. Cardioembolism (risc ridicat/risc mediu)
Caracteristici:
1. Clinic: disfuncție corticală, trunchiului cerebral sau cerebelos sau dovezi ale unui atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral anterior în mai mult de un teritoriu vascular
2. Imagistică: infarct cortical, cerebelos, trunchi cerebral sau subcortical mai mare de 1,5 cm pe CT sau RMN
3. Testați sursa cardiacă majoră de emboli (de exemplu):
   a. valvă protetică mecanică
   b. fibrilatie atriala
   c. trombus atrial stâng/apendice atrial
   d. trombul ventricular stâng
   e. cardiomiopatie dilatativă
   f. apex ventricular stâng akinetic
   g. mixom atrial
   h. endocardita infectioasa

3. Ocluzie a vaselor mici (lacune)
Caracteristici:
1. Clinic: sindroame lacunare fără semne de disfuncție corticală sau cerebrală sau cerebeloasă (antecedentele de diabet zaharat sau hipertensiune arterială susțin diagnosticul clinic)
2. Imagistică: examen CT/RMN normal sau un infarct subcortical sau cerebral relevant mai mic de 1,5 cm
3. Test: sursele cardiace potențiale pentru embolie ar trebui să fie absente, iar evaluarea arterelor extracraniene mari nu trebuie să demonstreze o stenoză mai mare de 50% într-o arteră ipsilaterală.

4. Accident vascular cerebral de altă etiologie determinată
Testele de sânge sau arteriografia ar trebui să evidențieze una dintre următoarele cauze neobișnuite de accident vascular cerebral
a. vasculopatii nonaterosclerotice
b. stări de hipercoagulare
c. tulburări hematologice

Pacienții din acest grup ar trebui să aibă constatări clinice și CT/RMN ale unui accident vascular cerebral ischemic acut, indiferent de dimensiune sau localizare.

5. Accident vascular cerebral de etiologie nedeterminată
a. două sau mai multe cauze identificate
b. evaluare negativă
c. evaluare incompletă

(Adaptat după referința 3.)

o revizuire sistematică și o meta-analiză au arătat că WMH prezice un risc crescut de trei ori de accident vascular cerebral și un risc dublu crescut atât de demență, cât și de mortalitate. [9]

Valoarea prognostică a schimbării

Creșterea dovezilor sugerează că controlul TA poate reduce cursul progresiei WMH. [11] Mai mult, s-a demonstrat că pacienții necontrolați cu hipertensiune arterială netratată au avut o progresie semnificativ mai mare a WMH decât subiecții cu hipertensiune arterială tratată necontrolat și hipertensiune arterială tratată controlat. Aceste date sugerează indirect că terapia antihipertensivă poate preveni progresia WML în populația hipertensivă. [12] Cu toate acestea, până astăzi, nu există un singur studiu care să demonstreze că scăderea WMH indusă de terapia antihipertensivă eficientă este asociată cu un prognostic îmbunătățit (Tabelul 20.1).

Microsângerări

În mod similar, îmbătrânirea și hipertensiunea arterială sunt asociate în mod independent cu microsângerările cerebrale (MB). [13,14] Foarte important, BP mai mare (de exemplu, odds ratio [OR] 2,69; 95% interval de încredere [IC], 1,40 până la 5,21 per creștere a deviației standard [SD] pentru 24 de ore de BP) a fost asociată cu o nouă dezvoltare a MB. [15] Prezența MB este asociată cu un risc crescut de hemoragie intracerebrală incidentă, în special la pacienții sub tratament anticoagulant. Prezența MB a crescut riscul de accident vascular cerebral hemoragic și ischemic la pacienții după accident vascular cerebral ischemic. [16] Studiile au arătat că MB este asociat cu un risc crescut de deces cauzat de accident vascular cerebral, precum și cu toate cauzele și cu mortalitatea CV. [17,18]

Valoarea prognostică a schimbării

Deși amploarea creșterii TA este asociată cu apariția MB, reducerea efectivă a TA nu a avut, în mod surprinzător, un impact clar asupra progresiei MB în timpul urmăririi. [15]

Mici infarcte subcorticale

Infarctele subcorticale mici (ISS), numite în mod obișnuit „accident vascular cerebral lacunar”, sunt localizate în principal în căile motorii și senzoriale și explică simptomele clinice în ciuda dimensiunii lacunare. Doar jumătate din SSI sunt detectate pe tomografia computerizată (CT), dar cel puțin 70% sunt vizibile pe RMN ponderat prin difuzie. Deși mecanismele patogenetice dintre hipertensiune arterială și SSI sunt în mare măsură necunoscute, prevalența hipertensiunii este cea mai mare la pacienții cu SSI, comparativ cu orice alt subtip de accident vascular cerebral ischemic. [19] Prezența și progresia SSI este un factor de risc independent pentru boala cerebrovasculară și afectarea funcției cognitive. [20,21]

Valoarea prognostică a schimbării

În studiul „Secundary Prevention of Small Subcortical Stroke (SPS3)”, publicat recent, o țintă a TA sistolică mai mică de 130 mm Hg a fost însoțită de o reducere nesemnificativă a tuturor accidentelor vasculare cerebrale, invalidante sau fatale, dar cu o reducere semnificativă a AVC hemoragic intracerebral în comparație cu o țintă a TA sistolică mm4130. [22] În ghidurile Societății Europene de Hipertensiune/Societatea Europeană de Cardiologie (ESH/ESC) se recomandă reducerea TA mai mică de 140/90 mm Hg pentru prevenirea primară și secundară a AVC, dar nu se face nicio recomandare specifică pentru WMH, MB și SSI. [23]

Lacune

SSI anterioare, infarctul cerebral silențios (SBI) și hemoragia (teritoriul unei arteriole penetrante) sunt cauze vasculare ale lacunelor, dar accidentele vasculare cerebrale striatocapsulare reduse pot forma, de asemenea, o cavitate asemănătoare lacunară. Deși o asociere între TA și lacunele incidente a fost observată la pacienții fără documentație inițială , TA mai mare nu a contribuit la progresia leziunii la pacienții cu constatări deja severe la momentul inițial. [24]

Valoarea prognostică a schimbării

Deoarece SBI crește riscul de accident vascular cerebral de până la cinci ori, dovezi indirecte bazate pe un mic studiu japonez demonstrează că controlul TA a redus riscul de SBI. [25] Dacă o astfel de reducere a SBI este sau nu legată de o supraviețuire îmbunătățită, rămâne de demonstrat.

Spațiul perivascular

Spațiul plin cu lichid care înconjoară calea arterelor penetrante este numit spațiu perivascular (PVS). În studiul Northern Manhattan, s-a arătat recent că PVS dilatată este mai frecventă la pacienții cu presiune periferică a pulsului (PP) mai mare și TA sistolică, componentele pulsatile ale TA. [26]

Valoarea prognostică a schimbării

În comparație cu pacienții normotensivi, pacienții hipertensivi necontrolați în timpul urmăririi au prezentat un risc crescut

	Substanța albă hiperintensitate	Microsângerare cerebrală	Recent mic infarct subcortical	Lacune	Spațiu perivascular
Imagine exemplu					
Schematic	FLAIR	T2*/SWI	DWI	FLAIR	T2 T1/FLAIR
Diametrul obișnuit	Variabilă	≤10 mm	≤20 mm	3-15 mm	≤2 mm
Comentari	Situat în substanța albă	Detectat pe GRE seq, rotund sau ovoid, înflorit	Cel mai bine identificat pe	De obicei au margine hiperintensă	Cel mai liniar fără margine hiperintensă
DWI			î	// \	
FLER	T	<-»	î		
T2	T		î		T
T1	/( )				
GRE ponderat T2*	1	U	«	(daca hemoragie)	

SMOCHIN. 20.1 Recomandarea standardelor de raportare a modificărilor vasculare în nEuroimaging (STRIVE) pentru terminologia imagistică prin rezonanță magnetică și

Increased sign Iso-intense signal Decreased signal

constatările leziunilor legate de leziunile vasculare cerebrale. *(Adaptat după referința 7.)*

TABELUL 20.1 Semnificația prognostică a modificărilor induse de tratament ale afectarii organelor țintă (asimptomatice)

LEUNEREA ORGANULUI ȚINTĂ	SENSIBILITATE LA SCHIMBĂRI	TIMPUL SCHIMBĂRII	SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A SCHIMBĂRILOR
Creier			
Boala vaselor mici	Fără date	Fără date	Fără date
inima			
LVH			
ECG	Scăzut	>6 luni	Da
Ecou	Moderat	>6 luni	Da
RMN	Ridicat	>6 luni	Fără date
Ochi			
Semne calitative	Scăzut-înalt	Săptămâni-luni	Fără date
Semne cantitative	Fără date	Fără date	Fără date
Rinichi			
eGFR	Moderat	Lună-ani	Da
Albuminurie	Ridicat	Săptămâni-luni	Da
Vasculatura			
IMT	Foarte scăzut	>12 luni	Nu
PWV	Ridicat	Săptămâni-luni	Date limitate
BP centrală	Ridicat	Zile – săptămâni	Fără date

TA, tensiunea arterială; *ECG,* electrocardiogramă; *Eco,* ecocardiografie; *eGFR,* rata de filtrare glomerulară estimată; *IMT,* grosime intima-media; *LVH,* hipertrofie ventriculară stângă; *RMN,* imagistica prin rezonanță magnetică; *PWV,* viteza undei pulsului.

de PVS dilatat. [26] Lipsesc studiile care analizează dacă o creștere sau o scădere a PVS poartă vreo informație de prognostic.

Demență

Legătura dintre hipertensiune arterială și incidența și prevalența - demenței este bine stabilită. Hipertensiunea arterială este fie un factor de risc cauzal, fie un promotor indirect al demenței. Studiile care evaluează TA medie (măsurată între 40 și 65 de ani) au evidențiat o relație între TA mai mare și riscul de demență vasculară incidentă. De remarcat, totuși, nu a fost găsită nicio asociere clară cu TA la sfârșitul vieții și dezvoltarea și prevalența demenței. [27] În ceea ce privește ambele subtipuri principale de demență, și anume boala Alzheimer și demența vasculară, a existat o asociere clară între hipertensiunea arterială și demența vasculară (de exemplu, studiul Hiyasama: hazard ratio [HR]: 10,07 [3,25 până la 31,25] pentru intervalul TA 160 până la 179/179/100 până la 109 mm08 până la intervalul HBP [<109 mm08 mm08] Hg]), dar mai puțin clar pentru boala Alzheimer (de exemplu, studiul Hiyasama: HR 1,05 [0,50 până la 2,22] intervalul TA 160 până la 179/100 până la 109 mm Hg față de intervalul TA normal [<130/85 mm Hg]). [27] În contrast, Launer și colab. [28] au observat o relație semnificativă între hipertensiune și boala Alzheimer (OR 4,47 [1,53 până la 13,09] pentru tensiunea arterială diastolică [DBP] ≥ 95 mm Hg versus 80 până la 89 mm Hg), susținând ipoteza că factorii vasculari cauzează sau cel puțin accelerează boala Alzheimer. [29]

Boala Alzheimer și demența vasculară pot coexista adesea și, prin urmare, poate apărea o clasificare greșită (de exemplu, demența vasculară sau o demență mixtă, mai degrabă decât boala Alzheimer). [30]

Deși nu sunt recomandate direct în majoritatea ghidurilor, instrumentele de evaluare cognitivă, în special la pacienții cu risc crescut sau bazate pe ipoteze clinice, pot face, în mod rezonabil, parte din activitatea clinică de rutină a pacienților hipertensivi. Sunt disponibile diferite chestionare de screening, cum ar fi Mini-Mental State Examination (MMSE), Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) și Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Screening for cognitive impairment in the older adults: and evidence update for the US: Preventive Services Task Force, www.20hrq.gov).

Deși MMSE este cel mai utilizat test (incluzând cinci secțiuni, și anume orientare, înregistrare, atenție și calcul , reamintire și limbaj), nu poate evalua funcția executivă și afectarea cognitivă doar cu sensibilitate scăzută. MoCA, care încorporează subtestele pentru funcția executivă și viteza psihomotorie (adesea afectată în deficiențe cognitive), este special conceput pentru detectarea deficiențelor cognitive ușoare. [31] În comparație cu MMSE, testul MoCA a arătat o sensibilitate și specificitate remarcabil îmbunătățite pentru tulburările cognitive (18% față de 90%). [32] Mai mult, sensibilitatea detectării deteriorării cognitive a fost mai mare cu MoCA decât cu MMSE la pacienții cu atac ischemic tranzitoriu acut sau accident vascular cerebral minor, chiar și atunci când alte deficite neurologice nu au fost evidente. [33]

Valoarea prognostică a schimbării

Studiile observaționale longitudinale au descoperit beneficii ale reducerii TA pentru riscul de demență vasculară incidentă, dar rezultatele sunt incerte în ceea ce privește reducerea TA și boala Alzheimer. Durata mai lungă a reducerii TA a fost asociată cu un risc mai mic de demență. [34,35] În schimb, analiza grupată cu tehnica de meta-regresie a studiilor controlate randomizate pe scară largă (în principal tratament activ versus placebo) a arătat că riscul de afectare cognitivă nu a fost redus în mod clar prin tratamentul activ , probabil atribuit duratei relativ scurte de tratament de 2 până la 5 ani. [36] Rămâne de demonstrat dacă îmbunătățirea sau stabilizarea scorului MoCA (prin reducerea TA) este asociată cu o îmbunătățire a rezultatului neurologic , afectarea cognitivă și riscul de accident vascular cerebral și mortalitate. Cu toate acestea, în ciuda lipsei de dovezi clare, se crede că scăderea TA scade sau oprește procesul și progresia demenței.

ORGA ȚINTĂ „INIMĂ”

Hipertensiunea arterială de lungă durată duce la HVS modificată de diverși factori patogenetici și, dacă nu este tratată, la insuficiență cardiacă congestivă (CHF).

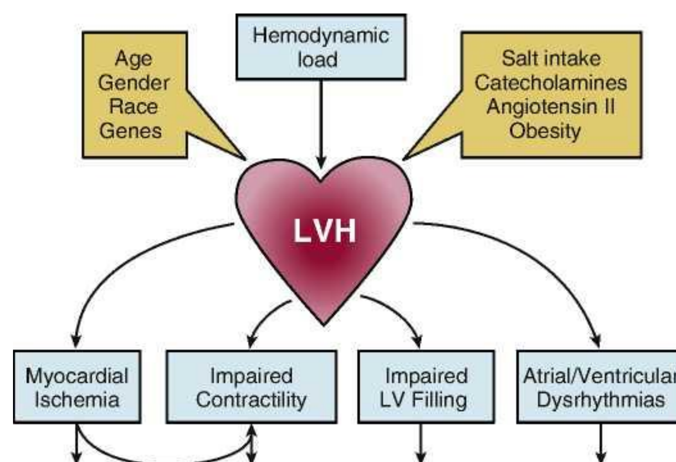
Hipertrofie ventriculară stângă

Inițial, LVH apare ca un proces adaptativ la sarcina de presiune impusă inimii pentru a reduce stresul peretelui și a menține funcția pompei VS și fracția de ejecție (EF). Ca o consecință, grosimea peretelui crește pe întinderile diametrului intern LV și grosimea relativă a peretelui (raportul dintre grosimea peretelui [RWT] și diametrul intern LV) crește, de asemenea, așa-numitul model concentric al LVH. În timp, procesele de remodelare a VS se agravează, fibrele musculare hipertrofiate se îngroașă și se scurtează, iar conținutul de colagen perivascular și interstițial crește, rezultând în cele din urmă dilatarea VS, așa-numitul model de LVH excentric. Cu toate acestea, doar o mică parte din variația masei ventriculare stângi (LVM) este explicată de TA (doar 10% cu TA sistolică la cabinet peste 30 de ani și până la 25% cu TA ambulatorie de 24 de ore) și sunt disponibile dovezi solide că mai mulți factori non-hemodinamici (de exemplu, indicele de masă corporală, [37]. aportul alimentar de sare, [38] factori genetici, [39] activarea sistemului nervos simpatic, [40] și sistemul renină-angiotensină [RAS] [41]) determină dezvoltarea precum și gradul LVM (Fig. 20.2) .

Pentru evaluarea HVS în hipertensiune arterială sunt disponibile - mai multe metode, cu sensibilitate și specificitate diferite . De acum câteva decenii, studiile epidemiologice au relevat faptul că HVS este unul dintre factorii de risc independenți care determină prognosticul pacienților hipertensivi. [42] Atât studiile clinice, cât și epidemiologice au arătat că HVS, indiferent dacă este evaluată prin electrocardiogramă (ECG) sau ecocardiografie, este asociată cu o creștere de câteva ori a CV și a mortalității de toate cauzele. [43] Interesant este că HVS diagnosticată prin ECG și prin ecocardiografie nu cuprinde aceeași entitate; adică reflectă diferite aspecte patogenetice legate de procesul de adaptare a HVS, deoarece HVS prin ECG și prin ecocardiografie sunt asociate în mod independent cu mortalitatea. [44]

Electrocardiografie

În ghidurile pentru hipertensiune arterială, ECG este recomandat ca - instrument de diagnostic principal pentru a detecta remodelarea VS și LVH, [23]. iar într-o analiză recentă a 26 de studii, a fost evidențiat rolul



ECG ca examinare de primă linie pentru identificarea leziunilor subclinice ale organelor cardiace. [45]

Infarction Congestive Heart Failure Sudden Death

FIG. 20.2 Determinants of left ventricular hypertrophy (LVH) and consecutive cardiovascular (CV) complications.

Există mai multe criterii pentru detectarea LVH prin ECG pe baza tensiunii și, parțial, a modelelor de repolarizare și/sau a duratei QRS. Cele mai comune criterii sunt indicele Sokolow-Lyon (modificat) ca $S_{V1} + R_{V5} > 3,5$ mV și criteriile de produs Cornell ($S_{V3} + R_{aVL}$ * QRS-durata >244 mV*ms) (Tabelul 20.2) . [46] La pacienții obezi, produsul Cornell [47] și, dacă blocul fascicular anterior stâng este evident, pot fi preferate alte criterii (de exemplu, Siii + max. R/S orice derivație > 30 mV bărbați [>28 mV femei]; pentru detalii vezi Hancock și colab. [48]) pot fi preferate, deoarece tensiunea, modelul de repolarizare și durata QRS pot fi afectate diferit ca urmare a acestor condiții.

Indiferent de criteriile utilizate, sensibilitatea în detectarea HVS este în cel mai bun caz de aproximativ 50% până la 60%, dar de o specificitate ridicată (aproximativ 85% până la 90%). [48,49] Cu toate acestea, un ECG cu 12 derivații trebuie efectuat la toți pacienții hipertensivi, deoarece pot fi detectate alte semne de afectare hipertensivă a inimii și/sau complicații CV (de exemplu, fibrilație atrială). În special, există dovezi că nou-apariția fibrilației atriale trebuie considerată TOD [50] iar terapia antihipertensivă specifică este recomandată. [51]

Ecocardiografie

Ecocardiografia este mai sensibilă decât ECG în detectarea LVH și este standardul de aur pentru cuantificarea modificărilor structurale și funcționale cardiace ale VS la pacienții hipertensivi. Evaluarea ecocardiografică permite măsurarea cantitativă a grosimii peretelui septului interventricular (IVST), a diametrului intern ventricular stâng (LVID) și a grosimii peretelui posterior (PWT) în diastolă (d) și sistolă (s). LVM se calculează în ipoteza unei forme elipsoidale prolate a VS conform unei formule matematice a Societății Americane de Ecocardiografie (LVM = $0,8 \times (1,04\,[(LVIDd + PWTd + IVSTd)^3 - (LVIDd)^3] + 0,6g)$ · O normalizare a LVM pentru diferite constituții ale corpului este necesară pentru a evita subestimarea și supraestimarea , iar indexarea la înălțimea 1,7 ($g/m^{1,7}$) pare a fi cea mai bună, deși indicele standard bazat pe suprafața corporală (BSA) este încă utilizat în practica clinică. [53] Mai recent, datele din proiectul Echocardiographic Normal Ranges Meta Analysis of the Left Heart (EchoNoRMAL) sugerează

TABELUL 20.2 Valorile limită ale parametrilor comuni neinvazivi utilizați în evaluarea leziunilor (asimptomatice) ale organelor țintă ale inimii

Electrocardiografie		
Indicele Sokolow-Lyon	$S_{V1} + R_{V5}$	>3,5 mV
Criteriile de tensiune Cornell	$S_{V3} + R_{aVL}$	>2,8 mV
Produs de durată QRS	(tensiune Cornell * durata QRS)	>244mV*ms
Ecocardiografie		
Masa LV (BSA, g/ m^2)		>95 (?)/>115 (ö)
Indicele de masă LV (înălțime ^{1,7}, $g/m^{1,7}$)		>60 (?)/>81 (ö)
Tip		
• Concentric	(LVH și) RWT	>0,42
• Excentric	(LVH și) RWT	< 0,42
• Remodelarea concentrică	(fără LVH) RWT	>0,42
Imagistica prin rezonanță magnetică		
Masa VS (BSA, g/m2) (fara masa musculara papilara) [145]		>85 (?)/>108 (ö)
Masa VS (BSA, g/m2) (cu masa musculara papilara) [146]		>89 (?)/>112 (ö)

BSA, Suprafața corpului; *LV,* ventricular stâng; *LVH,* hipertrofie ventriculară stângă; *RWT,* grosimea relativă a peretelui.

că ar trebui aplicată putere alometrică diferită pentru BSA și înălțime în funcție de sex și grup etnic, [54] dar acești algoritmi complecși nu au găsit acceptări generale. Calculul RWT (ca 2 × PWTd/LVIDd) cu valoarea sa limită de 0,42 permite clasificarea hipertrofiei concentrice (RWT > 0,42) sau excentrice (RWT < 0,42), precum și remodelarea concentrică (LVM normal, dar RWT > 0,42). Acest lucru este important deoarece modelele de HVS sunt asociate diferit cu riscul CV, HVS concentrică având cel mai mare risc. [55-57] În cele din urmă, trebuie subliniat că ecocardiografia oferă posibilitatea de a evalua informații suplimentare despre anatomia și funcționarea inimii, precum și a valvelor și, prin urmare, permite diagnosticarea altor TOD legate de hipertensiune, cum ar fi ICC cu FE redusă sau conservată și boala coronariană, printre altele.

Imagistica prin rezonanță magnetică

S-a propus ca RMN să fie noul „standard de aur” pentru evaluarea neinvazivă a HVS, [58] dar disponibilitatea scăzută și costul ridicat se opun în mod clar acestei afirmații și trebuie respinse. [23] Cu toate acestea, RMN-ul trebuie luat în considerare la pacienții cu o calitate ecocardiografică slabă. În special, RMN-ul permite un răspuns cu privire la modelul LVH și cauza acestuia. [58] Protocoale detaliate [59] și valorile de referință (date parțial în Tabelul 20.2) au fost publicate. [60]

Valoarea prognostică a schimbării

Sa demonstrat în mod repetat că regresia HVS, indiferent dacă a fost evaluată prin ECG sau ecocardiografie, a conferit o îmbunătățire a riscului CV asociat. [61-63] În substudiul ecocar diografic al studiului LIFE, reducerea LVM cu o abatere standard (adică 25 g/m2) are ca rezultat o scădere cu 20% a obiectivului primar (deces, IM non-fatal și accident vascular cerebral). [62] Pentru un singur pacient, se propune ca modificările LVM de 10% până la 15% să aibă semnificație clinică. [64] O meta-analiză care compară direct regresia HVS între diferite clase de antihipertensive a arătat că blocanții RAS (inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei [ACE] sau blocantul receptorului angiotensinei [ARB]) și blocantele canalelor de calciu (CCB) au prezentat efectul cel mai pronunțat, care s-a dovedit a fi superior celor ale beta-blocantelor și diureticelor. [65] Ulterior, o meta-analiză publicată mai recent a confirmat că blocanții RAS sunt mai capabili să reducă LVH decât beta-blocantele. [66] Cu toate acestea, atingerea controlului TA este cel mai important obiectiv în obținerea reducerii VS. [67] Interesant este că pe lângă relația rapid dovedită că reducerea LVM are ca rezultat mai puține evenimente CV, regresia HVS la pacienții hipertensivi are încă un prognostic CV advers în comparație cu cei care nu au avut niciodată HVS; adică prognosticul CV se îmbunătățește, dar este încă crescut după reducerea LVM. [68]

Insuficiență cardiacă

Studiile epidemiologice au arătat că hipertensiunea arterială este cea mai frecventă cauză de bază a ICC. În special, la o mare proporție de pacienți, medicamentele antihipertensive (inhibitor ECA , ARA, antagonist aldosteron, beta-blocant, diuretic) și inhibitorul de neprilizină a receptorului de angiotensină sunt acum standard de îngrijire nu numai pentru a scădea postsarcina, ci și pentru a contracara stimularea neuro-endocrină (inerenta ICC).

Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată

Alterările relaxării VS și modelului de umplere sunt caracteristicile principale ale disfuncției diastolice în hipertensiune arterială, care pot preceda alterarea disfuncției sistolice. Disfuncția diastolică, adesea asociată cu remodelarea VS și LVH concentrică, poate duce la simptome clinice de ICC, deși FE este conservată (HFpEF). Diagnosticul HFpEF este o provocare deoarece se bazează în mare măsură pe excluderea altor cauze noncardiace ale simptomelor care sugerează ICC.

Atât diagnosticul, cât și gradarea disfuncției diastolice se bazează pe analiza țesutului Doppler (raportul E/e ′), de preferință evaluată la nivelul inelului mitral septal și lateral. Indicatori suplimentari ai tulburării de umplere diastolică sunt raportul dintre viteza de umplere precoce și târzie a vârfului de transmisie (raportul E/A) și dimensiunea atrială, un indicator al disfuncției diastolice . [69,70] Dintre toți parametrii Doppler, raportul E/e ′ s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor al primelor evenimente cardiace la pacienții hipertensivi, independent de LVM și RWT. [71] De asemenea, mărirea atriului stâng (AL) , care reflectă presiunea crescută de umplere a ventriculului stâng, indexată în funcție de volum (LAVi >34 ml/m ^{2}), este, de asemenea, predictivă pentru ICC și mortalitate. [72]

Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Alterarea globală a funcției sistolice VS este criteriul cheie de diagnostic al insuficienței cardiace cu FE redusă (HfrEF) ale cărei două boli subiacente majore sunt în prezent hipertensiunea arterială și boala coronariană. Ecocardiografia bidimensională folosind metoda Simpson modificată (media vizualizărilor apicale cu patru și două camere) este măsurarea tradițională a funcției sistolice a VS, iar FE peste 55% este definită ca normală, între 55% și 45% ca moderată și sub 35% ca disfuncție sistolica VS severă.

În zilele noastre, tehnologia tridimensională permite detectarea cadru cu cadru a suprafeței endocardice din seturi de date tridimensionale în timp real. O acuratețe și reproductibilitate îmbunătățite ale măsurătorilor tridimensionale ale volumelor VS și ale FEVS în comparație cu cele bidimensionale au fost demonstrate prin utilizarea tehnicii de referință independente (de exemplu, RMN). [73]

Valoarea prognostică a schimbării

Prevenirea ICC reprezintă cel mai mare beneficiu asociat cu utilizarea medicamentelor care scad TA. [74] O meta-analiză a studiilor majore intervenționale randomizate cuprinzând pacienți cu hipertensiune arterială a arătat că nu numai reducerea TA, ci și clasa utilizată de medicamente antihipertensive sunt legate de scăderea incidenței ICC. [75] În schimb, doar câteva studii au investigat efectul reducerii TA la pacienții care suferă deja de ICC și, la zi, nu a fost identificată nicio terapie eficientă pentru HFpEF. [76] Dimpotrivă, o subanaliză a studiului I-PRESERVE a arătat că pacienții cu ICfEF internați din orice motiv, și mai ales pentru IC, prezentau un risc crescut de deces ulterior. [77] Studiile controlate randomizate au înrolat în principal pacienți cu HFrEF. Terapiile eficiente pentru tratarea HFrEF la pacienții hipertensivi sunt utilizarea preferențială a ACE, BRA, beta-blocante, diuretice și antagoniști aldosteronului. [78]

ORGA ȚINTĂ *„OCHI”*

Timp de zeci de ani, examinarea oftalmoscopică directă folosind sistemul tradițional de clasificare în patru grade cu severitate crescândă a fost considerată ca parte a studiului standard al pacienților hipertensivi. [79] În schimb, în zilele noastre, utilitatea sa clinică în practica clinică actuală a fost pusă la îndoială din cauza reproductibilității sale nesigure, în special în retinopatia de grad scăzut (gradul 1 și 2). [80] Doar pentru gradele avansate, caracterizate prin hemoragii și exsudate (gradul 3) și edem papilar (gradul 4), evaluarea sa dovedit a fi fiabilă. [81] Prin urmare, examinarea funduscopică de rutină nu mai este recomandată. [23]

Capacitatea de a digitiza fotografiile retiniene permite evaluarea diametrului arteriolar și venular exterior și, ulterior, poate fi calculat raportul arteriolă-venilă (AVR). [82] În ultimele 2 decenii, au fost efectuate mai multe studii pe scară largă, bazate pe populație, care evaluează fotografiile retiniene, inclusiv pacienți cu și fără hipertensiune arterială. Există dovezi bune că modificările retiniene preced dezvoltarea hipertensiunii arteriale, [83] și într-o cohortă bazată pe populație care cuprinde 1572 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 ani, fiecare 10 mm Hg

creșterea TA sistolică a fost asociată cu îngustarea arteriolară cu 2,08 µm (IC 95 %: 1,38 până la 2,79, $p < 0,0001$), indicând faptul că efectele TA crescute se manifestă devreme în viață. [84]

Există o imagine ambiguă despre riscul CV și diametrul arteriolar și venular asociat. În unele studii, îngustarea arteriolară și lărgirea venularului au fost asociate cu accidentul vascular cerebral incident, în timp ce în Studiul de la Rotterdam s-a găsit doar o asociere a lărgirii venulare. [85] În ultimul studiu, lărgirea venulară a fost, de asemenea, asociată cu infarct cerebral și hemoragii intracerebrale, dar nu și îngustarea arteriolară. [86] Aceste rezultate contradictorii ale componentelor individuale în ceea ce privește indicațiile prognostice ale diametrului arteriolar și venular trebuie să fie luate în considerare atunci când se interpretează constatările individuale ale AVR la pacienții hipertensivi. O AVR modificată poate fi atribuită modificărilor unice și concomitente ale componentelor individuale în general. AVR nu a intrat în practica clinică de rutină.

Noile tehnologii (de exemplu, debitmetrie Doppler cu laser de scanare [SLDF]) care evaluează raportul perete-lumen (WLR) al arteriolelor retiniene și, prin urmare, măsoară direct remodelarea vasculară sunt în prezent în curs de investigare. [87] Într-un mic studiu transversal, AVR nu a fost capabil să facă diferența între pacienții cu leziuni cerebrale și pacienții normotensivi și hipertensivi. În schimb, WLR a fost semnificativ mai mare și, prin urmare, ar putea discrimina între pacienții cu eveniment cerebrovascular în comparație atât cu martorii normotensivi, cât și cu pacienții hipertensivi fără leziuni cerebrovasculare. [88]

Valoarea prognostică a schimbării

În mai multe studii, terapia antihipertensivă și, prin urmare, reducerea TA, a dus la dispariția retinopatiei hipertensive severe (gradul 3 și 4). [89,90] În schimb, datele privind îmbunătățirea sau dispariția semnelor cantitative ale retinei (de exemplu, îngustarea arteriolară) sunt mult mai puțin clare. Mai mult, nu sunt disponibile date despre regresia indusă de tratament a modificărilor retinei este legată de reducerea evenimentelor CV. Nu este încă disponibil niciun studiu prospectiv care să analizeze modificările de tratament ale modificărilor retinei evaluate cu SLDF și valoarea prognostică asociată acesteia.

ORGAN ȚINTĂ *„RINICUL”*

Există o asociere puternică și un cerc vicios între hipertensiunea arterială, boala renală cronică (IRC) și boala CV. [91] În plus, prezența albuminuriei crescute este un factor de risc independent pentru evenimentele CV, [92] dar prezice și progresia BRC. [93] Prin urmare, afectarea renală indusă de hipertensiune arterială se bazează atât pe rata de filtrare glomerulară estimată redusă (eGFR) cât și pe excreția urinară crescută de albumină (adică, albuminurie) și, prin urmare, ambele ar trebui evaluate simultan (Fig. 20.3) .

Rata estimată de filtrare glomerulară

În general, eGFR scade odată cu vârsta după treizeci de ani, cu o pierdere progresivă de 1% pe an. În schimb, pierderea anuală la pacienții hipertensivi netratați este de până la 4 până la 8 ml/min. [94] Cu toate acestea, este de o importanță crucială să înțelegem fiziologia și, prin urmare, capcanele evaluării funcției renale folosind eGFR. Deși, indexarea eGFR la aria suprafeței corporale (adică, mL/min pe 1,73 m2) reduce variația, ecuația eGFR este afectată de numeroase circumstanțe (de exemplu, aportul de proteine din dietă, masa musculară, sarcina și mai multe medicamente). Au fost introduse mai multe ecuații pentru eGFR, care necesită parțial mai multe sau mai puține informații. Deși nu necesită mai multe informații (vârstă, sex, etnie și concentrația serică a creatininei), ecuația CKD-EPI a funcționat mai bine la GFR-uri mai mari (aproximativ >60 ml/min pe 1,73 m ^{2}), în timp ce atât CKD-EPI, cât și ecuația Studiului MDRD au avut rezultate fiabile la GFR mai mici. Aceste fapte sunt importante deoarece în stadiul 3 sau mai mare al CKD (<60 ml/min la 1,73 m ^{2}) riscul CV este cel mai pronunțat.

			Persistent albuminuria categories Description and range		
			A1 Normal to mildly increased	A2 Moderately increased	A3 Severely increased
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normal or high	>90			
G2	Mildly decreased	60–89			
G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
G4	Severely decreased	15–29			
G5	Kidney failure	<15			

FIG. 20.3 Prognosis of chronic kidney disease (CKD) by estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria category. *(Adapted from Reference 95.)*

Ghidurile de practică clinică „Kidney Disease Improving Global Outcome" (KDIGO) din 2012 pentru evaluarea și gestionarea CKD recomandă ecuația CKD-EPI 2009 pentru evaluarea inițială. [95] Ecuațiile alternative de estimare a RFG bazate pe creatină sunt acceptabile dacă s-a demonstrat că îmbunătățesc acuratețea estimărilor RFG în comparație cu ecuația creatininei CKD-EPI din 2009 . Important este că ecuația creatininei CKD-EPI din 2009 pentru raportarea eGFR a înlocuit MDRD în țări (de exemplu, Franța), precum și în furnizorii de laborator (Quest și Labcorp). [96]

Valoarea prognostică a schimbării

Trebuie avut în vedere faptul că inițierea/intensificarea terapiei antihipertensive, în special cu blocante RAS, poate induce o scădere a eGFR. Deși o reducere de 10 (–20)% este adesea considerată relevantă din punct de vedere clinic, această reducere inițială a eGFR poate să nu fie interpretată ca semn de deteriorare progresivă a renale, ci reflectă mai degrabă scăderea activității RAS și, prin urmare, poate duce la protecție pe termen lung. [97]

O meta-analiză bazată pe pacienți a 1,7 milioane de participanți (35 de cohorte în CKD Prognosis Consortium) a constatat că scăderile eGFR mai mici decât dublarea concentrației creatininei serice au avut loc mai frecvent decât dublarea concentrației serice de creatinine, dar au fost, de asemenea, puternic și constant asociate cu riscul de boală renală în stadiu terminal (BRST) și scăderea mortalității (ESRD) o reducere de 30% pe 2 ani). [98] Într-o altă cohortă, totuși, după ajustarea pentru ultima eGFR măsurată, scăderea eGFR per se nu a mai fost asociată cu risc crescut de infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral. [99] Astfel, aceste rezultate demonstrează importanța monitorizării modificării eGFR în timp pentru a monitoriza riscul CV în timpul urmăririi. Într-o populație de studiu hipertensivă care cuprinde 4940 de pacienți, scăderea eGFR

este asociat, chiar și la subiecții hipertensivi tratați, cu mortalitate de orice cauză și CV. [100]

Albuminurie

Excreția de albumină măsurată din colectarea de 24 de ore cu evaluarea simultană a excreției totale a creatininei (verificarea unei eșantionări bine efectuate) poate fi cea mai bună, dar în prezent, se recomandă raportul albumină-creatinina (UACR) luat în mod ideal în prima probă de urină spot de dimineață. [95.101.102]

Albuminuria este împărțită în microalbuminurie (de asemenea, se referă la creșterea moderată a inelului; categoria A2 [KDIGO]) definită de UACR de la 30 la 300 mg/g creatinină (sau o cantitate echivalentă în 24 de ore) și macroalbuminurie (referindu-se și la creșterea severă; categoria A3 [KDIGO]) definită prin UACR mai mare de 300 mg/g creatinina. Deși ghidurile definesc un prag pentru albuminuria anormală, trebuie luat în considerare faptul că albuminuria este liniar sau chiar exponențial și fără prag asociat cu mortalitatea CV, chiar și după ajustarea pentru factorii de risc CV și eGFR. [92.103]

Valoarea prognostică a schimbării

Un studiu recent a demonstrat că o creștere a albuminuriei în orice moment în timpul tratamentului antihipertensiv a fost legată de un risc CV crescut. [104] Datele din programul ONTARGET, incluzând 23.480 de pacienți cu boală vasculară, au arătat că, în general, o reducere a albuminuriei de 50% sau mai mult s-a tradus într-o scădere cu 15% a mortalității de toate cauzele, comparativ cu cei cu modificări mai mici ale albuminuriei, chiar și după ajustarea pentru albuminurie inițială, TA și alți factori de confuzie. [105] Recent, analiza a fost extinsă, demonstrând că albu minuria în timp a fost un parametru mai bun decât starea glicemiei și controlul TA în prezicerea mortalității și atât a rezultatelor CV, cât și renale la pacienții cu risc CV crescut. [106] Într-o meta-regresie și o meta-analiză s-a confirmat că modificările urii albuminei indică prognostic renal și CV. [107.108]

ORGA ȚINTĂ „*ARTERE MICI ȘI MARI*”

Grosimea Intima-Media carotidiană

Studiile bazate pe populație (de exemplu, studiul Vobarno) au arătat că TA sistolică este determinantul major al creșterii grosimii intima-media (IMT), în special în hipertensiunea arterială. [109] Pentru examinarea cu ultrasunete de înaltă rezoluție a IMT carotidian (model cu linie dublă pe ambii pereți) și prezența plăcilor (structura focală care invadează lumenul arterial de cel puțin 0,5 mm sau 50% din valoarea IMT înconjurătoare sau demonstrează o grosime > 1,5 mm măsurată de la interfața media-adventiție la interfața intima-lumen), [110.] artera carotidă trebuie împărțită în trei segmente: artera carotidă comună (CCA), bifurcația carotidă (bulbul) și artera carotidă internă (ICA). Cu toate acestea, măsurarea și reproductibilitatea IMT în CCA este mai bună decât bulb și ICA. [111] Se propune ca IMT la nivelul bulbului reflectă în primul rând ateroscleroza și hipertrofia vasculară la CCA. Atât IMT, cât și plăcile s-au dovedit a fi predictive pentru evenimentele CV. [112]

O valoare a IMT mai mare de 0,9 mm pentru anomalii este menționată în ghidurile recente (ESH/ESC 2013), [23.] deși la ambele de vârstă mijlocie (1,16 mm) [113] și pacienți vârstnici (1,06 mm) [114] au fost raportate valori de prag mai mari.

Valoarea prognostică a schimbării

Într-un studiu prospectiv amplu, deși IMT și plăcile carotidiene de bază sunt importante, riscuri suplimentare ale rezultatelor CV într-o populație hipertensivă tratată (independent de TA și de factorii de risc tradiționali), modificările IMT induse de tratament nu au reușit să demonstreze un rol predictiv semnificativ pentru orice tip de rezultat CV. [115]

Viteza undei pulsului

Rigiditatea arterială rezultă în primul rând din arterioscleroză (boala - medie) mai degrabă decât din ateroscleroză (boala intimei). În principiu, pierderea conformității are ca rezultat o călătorie mai rapidă a undelor de puls. Măsurarea vitezei undei pulsului (carotidian-femural) (PWV) este standardul de aur pentru evaluarea neinvazivă a rigidității arteriale. [116] PWV este de obicei măsurată prin metoda vitezei picior-la-picior din diferite forme de undă, adesea obținute la CCA drept și artera femurală dreaptă și întârzierea de timp *(Al)* dintre picioarele celor două forme de undă. Distanța anatomică reală parcursă de unda de presiune este cu aproximativ 20% mai mică decât distanța directă măsurată carotidă-femurală *(D)*, care este și cauza de bază a ajustării valorii prag de 10 m/s (în loc de 12 m/s). [117] Prin urmare, PWV este calculată prin *D* (x0,8)/ *At*.

Rigiditatea arterială în general și rigiditatea aortică în special pot fi considerate ca o măsură a sarcinii cumulative de lungă durată a tuturor factorilor de risc CV identificați și neidentificați odată cu îmbătrânirea arborelui arterial. Factori nemodificabili, cum ar fi vârsta, sexul, [118] markeri genetici, [119] dar și nivelul TA, aport ridicat de sare, [120] sau anomalii metabolice [121] au fost propuse pentru a modula impactul asupra remodelării structurale vasculare și, prin urmare, riscul CV.

O valoare predictivă independentă a PWV a fost demonstrată după ajustarea pentru factorii de risc CV clasici (de exemplu, inclusiv TA brahială) și valoarea aditivă a PWV deasupra/dincolo de o combinație de factori de risc tradiționali (de exemplu, FRS). [122.123] O creștere a PWV de 1 m/s are ca rezultat o creștere ajustată în funcție de vârstă, sex și ajustată în funcție de factorul de risc de 14% în totalul evenimentelor CV și 15% în mortalitatea CV. [124] Mai recent (și prin cablu de practică) s-a demonstrat că o modificare a PWV de 1 m/s duce la o creștere cu 7% a HR pentru evenimentele CV pentru bărbații de 60 de ani, nefumători, nediabetici, normotensivi și normolipidemici. [125] Mai mult, este posibilă o reclasificare atât în categorii de risc mai ridicat, cât și în categorii de risc scăzut. [125.126] Astfel afectarea arterială

perete, care reflectă deteriorarea integrată a fost propus ca „marker al bolii hipertensive”. [127]

În special, măsurarea PWV nu este recomandată de ghidurile Fundației American College of Cardiology/American Heart Association (ACCF/AHA) pentru evaluarea riscului CV la adulții asimptomatici. [128]

Valoarea prognostică a schimbării

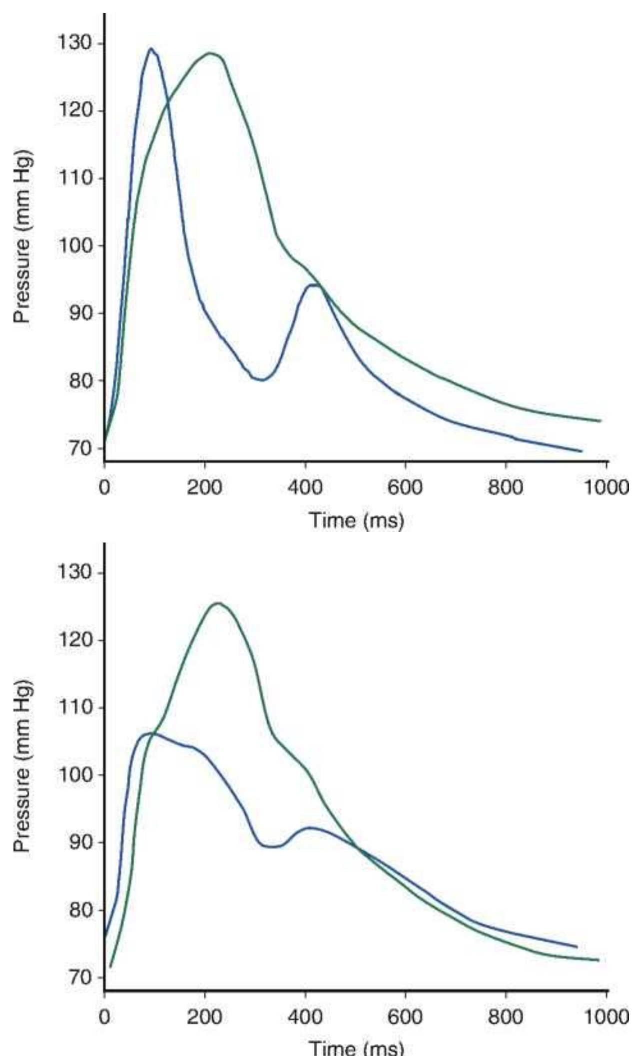
Reducerea TA descarcă pasiv componentele rigide ale peretelui aortic și, astfel, reduce PWV (adică, rigiditatea arterială). Mai mult decât atât, terapia antihipertensivă pe termen lung (de obicei sunt necesari ani) poate duce la remodelarea arterială și, prin urmare, la reducerea rigidității arteriale în sine (adică, dincolo de reducerea TA). Într-adevăr, s-a demonstrat că reducerea pe termen lung a rigidității arteriale (PWV) a fost doar puțin explicată de reducerea medie a TA, dar această analiză este mai puțin concludentă deoarece nu a fost efectuată nicio ajustare pentru TA sistolice, care este strâns legată de viteza PWV. În special, au fost investigați numai pacienții în care s-a observat o reducere semnificativă a TA indusă de tratament înainte de măsurarea PWV. [129] În prezent, există doar un singur studiu mic în IRST care demonstrează că absența reducerii PWV ca răspuns la reducerea TA a fost un predictor puternic independent de toate cauzele (2,59 [95% CI, 1,51 până la 4,43]) și mortalitatea CV (2,35 [95% CI, 1,23 până la 4,41]). [130]

Tensiunea arterială centrală și presiunea pulsului

Presiunea pulsului (PP) este un indicator valid și aplicabil pe scară largă pentru rigiditatea arterială. [116] Un PP de birou mai mare de 60 mm Hg la vârstnici este un marker recunoscut al TOD care influențează prognosticul și, prin urmare, utilizat pentru stratificarea riscului CV total. [23]

În zilele noastre, nu numai TA periferică, ci și înregistrarea presiunii centrale pot fi evaluate neinvaziv în practica zilnică prin forme de undă de presiune. Folosind diferite abordări (de exemplu, funcția de transfer validată), se poate calcula forma de undă a presiunii aortice și, prin urmare, presiunea centrală aortică. Presiunile centrale nu corespund presiunilor brahiale și crește odată cu îmbătrânirea accelerată de diverși factori (Fig. 20.4) . Au fost raportate valori de referință bazate pe 45.436 de subiecți din 82.930 (77 de studii în 53 de centre), iar TA sistolică centrală a fost stratificată în funcție de TA brahială. [131] Totuși, rețineți că TA brahială este necesară pentru a calibra presiunile centrale. Prin urmare, toate recomandările de măsurare corectă și limitările TA periferică (brahială) trebuie să fie luate în considerare.

Fiziopatologic, presiunea centrală în aortă, care este de fapt presiunea de perfuzie către organele cheie, mai degrabă decât presiunea din braț, poate oferi informații de prognostic mai relevante. Într-adevăr, mai multe studii au arătat că TA centrală este mai strâns legată de LVM asemănător TOD în comparație cu TA periferică. [132-134] Confirmând acest lucru, o revizuire sistemică și o meta-analiză au arătat că BP sistolice centrală, comparativ cu cea periferică (brahială), respectiv PP, a fost asociată mai puternic cu LVM asemănător TOD (12 studii, n = 6341), IMT carotidian (7 studii, n = 6136) și PWV (dar nu 14 studii, n = 6136) = 3718). [135] Mai mult decât atât, studiile anterioare au arătat, de asemenea, că TA centrală prezice cu mai multă acuratețe mortalitatea de toate cauzele și mortalitatea CV în comparație cu TA periferică, [132-134.] iar în studiul Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) o modelare a riscurilor proporționale Cox a arătat că PPC a fost asociat în mod semnificativ cu un rezultat compozit post hoc definit (evenimente/proceduri CV totale și dezvoltarea insuficienței renale). [136] În special, într-un mic studiu s-a arătat că regresia LVM (cu tratament antihipertensiv) a fost mai strâns legată de TA centrală decât brahială. [137] În meta-analize, valoarea adăugată a PP central versus PP brahial în ceea ce privește evenimentele clinice tocmai a eșuat semnificația formală (p = 0,057). [138] Cu toate acestea, nu au fost incluse toate studiile mari (de exemplu, studii care demonstrează o valoare predictivă independentă semnificativă pentru PP central) și constatările s-au bazat pe statistici rezumate publicate și nu pe datele individuale ale pacientului. [139.140]



SMOCHIN. 20.4 Forma de undă de presiune radială *(sus)* și aortă corespunzătoare *(inferioară)* la o persoană tânără (albastru) și o persoană în vârstă (verde).

Valoarea prognostică a schimbării

Lipsesc studii privind dacă reducerea TA centrală este legată de evenimentele CV îmbunătățite. Deși studiul CAFE a arătat că regimul pe bază de amlodipină a fost mai eficient decât un regim pe bază de atenolol pentru a scădea TA centrală, în ciuda reducerilor similare ale TA brahială, superioritatea nu poate fi susținută deoarece la momentul inițial nu a fost măsurată TA centrală și, prin urmare, nicio modificare a TA centrală nu ar putea fi legată de datele de prognostic. [136]

Un studiu final prospectiv, deschis, orb, la pacienții hipertensivi, a avut tendința de a găsi o scădere mai mare a LVM în grupul cu management al hipertensiunii arteriale ghidat de BP, spre deosebire de grupul cu îngrijire practică obișnuită, în ciuda retragerii semnificative a medicamentelor în grupul de management al hipertensiunii ghidat BP central. [141] Cu toate acestea, nu a fost efectuat niciun studiu cu obiective incidente dure care să analizeze valoarea prognostică a modificării presiunii centrale.

REZUMAT

În general, pe baza disponibilității, costului și semnificației clinice, evaluarea LVM, albuminurie și eGFR sunt cerințele minime pentru a căuta TOD hipertensiv asimptomatică (de exemplu, recomandarea ESH/ESC clasa I cu nivel de dovezi B). [23] Până acum, datele sunt evidente care arată că oricare dintre cele patru TOD (LVH, microalbuminurie, plăci carotide și creșterea

PWV) prezic mortalitatea CV independent de clasificarea SCORE (Evaluare Sistemică a Riscului Coronar). [142-144] În urmărire , LVM (fie prin ECG sau ecocardiografie), eGFR și albu minuria trebuie, de asemenea, evaluate, deoarece modificările acestor markeri TOD reflectă terapia antihipertensivă eficientă și indică un risc CV redus.

Referințe

1. Ferri CP, Schoenborn C, Kalra L, et al. Prevalența accidentului vascular cerebral și a sarcinii asociate în rândul persoanelor în vârstă care trăiesc în America Latină, India și China. *J Neurol Neurosurg psihiatrie* . 2011;82:1074-1082.
2. Di Carlo A. Povara umană și economică a accidentului vascular cerebral. *Vârsta Îmbătrânire* . 2009;38:4-5.
3. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ și colab. Clasificarea subtipului de accident vascular cerebral ischemic acut. Definiții pentru utilizare într-un studiu clinic multicentric. TOAST. Studiul Org 10172 în tratamentul accidentului vascular cerebral acut. *Accident vascular cerebral* . 1993;24:35-41.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* . 2002;360:1903-1913.
5. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul așteptărilor din studiile epidemiologice prospective. *BMJ* . 2009;338:b1665.
6. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* . 2016;387:957-967.
7. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ și colab. Standarde de neuroimagistică pentru cercetarea bolii vaselor mici și contribuția acesteia la îmbătrânire și neurodegenerare. *Lancet Neurol* . 2013;12:822-838.
8. Wen W, Sachdev PS, Li JJ, Chen XH, Anstey KJ. Hiperintensitățile substanței albe în anii patruzeci: prevalența și topografia lor într-un eșantion epidemiologic de 44-48 de ani. *Hum Brain Map* . 2009;30:1155-1167.
9. Debette S, Markus HS. Importanța clinică a hiperintensităților substanței albe în imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală: revizuire sistematică și meta-analiză. *BMJ* . 2010;341:c3666.
10. Debette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Expunerea la vârsta mijlocie a factorilor de risc vascular accelerează îmbătrânirea structurală a creierului și declinul cognitiv. *Neurologie* . 2011;77:461-468.
11. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Tratamentul antihipertensiv și modificarea tensiunii arteriale sunt asociate cu progresia volumelor leziunilor de substanță albă: Studiul de imagistică prin rezonanță magnetică Three-City (3C)-Dijon. *Circulația* . 2011;123:266-273.
12. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, et al. Tensiunea arterială crescută și progresia leziunilor de substanță albă cerebrală în populația generală. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:1354-1359.
13. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Microsângerări spontane ale creierului: revizuire atică a sistemului, analize de subgrup și standarde pentru proiectarea și raportarea studiului. *Creierul* . 2007;130(Pt 8):1988-2003.
14. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA și colab. Prevalența și factorii de risc ai micro sângerărilor cerebrale: o actualizare a studiului de scanare de la Rotterdam. *Accident vascular cerebral* . 2010;41(10 Suppl):S103-S106.
15. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, Knottnerus IL, Staals J. Higher ambulatory blood pressure relate to new cerebral microbleeds: 2-year follow-up study in lacu nar stroke patients. *Accident vascular cerebral* . 2013;44:978-983.
16. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Microsângerări cerebrale și risc de accident vascular cerebral recurent: revizuire sistematică și meta-analiză a cohortelor de accident vascular cerebral ischemic prospectiv și atac ischemic tranzitoriu. *Accident vascular cerebral* . 2013;44:995-1001.
17. Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJ, et al. Microsângerările cerebrale sunt predictive ale mortalității la vârstnici. *Accident vascular cerebral* . 2011;42:638-644.
18. Akoudad S, Ikram MA, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Vernooij MW. Microsângerările cerebrale și riscul de mortalitate în populația generală. *Eur J Epidemiol* . 2013;28:815-821.
19. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K și colab. Registrul accidentelor vasculare cerebrale din Atena: rezultatele unui studiu de cinci ani la spital. *Cerebrovasc Dis* . 2000;10:133-141.
20. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Infarctele silențioase ale creierului și leziunile substanței albe cresc riscul de accident vascular cerebral în populația generală: studiul de scanare de la Rotterdam. *Accident vascular cerebral* . 2003;34:1126-1129.
21. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Infarcte silențioase ale creierului și riscul de demență și declin cognitiv. *N Engl J Med* . 2003;348:1215-1222.
22. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Țintele tensiunii arteriale la pacienții cu accident vascular cerebral lacunar recent: studiul randomizat SPS3. *Lancet* . 2013;382:507-515.
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hiperten* . 2013;31:1281-1357.
24. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progresia bolii cerebrale a vaselor mici în relație cu factorii de risc și consecințele cognitive: Rotterdam Scan study. *Accident vascular cerebral* . 2008;39:2712-2719.
25. Sugiyama T, Lee JD, Shimizu H, Abe S, Ueda T. Influența tensiunii arteriale tratate asupra progresiei infarctului cerebral tăcut. *J Hipertens* . 1999;17:679-684.
26. Gutierrez J, Elkind MS, Cheung K, Rundek T, Sacco RL, Wright CB. Componentele pulsatile și stabile ale tensiunii arteriale și ale bolii cerebrovasculare subclinice: Studiul Northern Manhattan. *J Hipertens* . 2015;33:2115-2122.
27. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, și colab. Tensiunea arterială și demența la vârsta mijlocie și târzie la vârstnici japonezi: studiul Hisayama. *Hipertensiune arterială* . 2011;58:22-28.
28. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Tensiunea arterială la mijlocul vârstei și demența: studiul privind îmbătrânirea Honolulu-Asia. *Neurobiol Îmbătrânire* . 2000;21:49-55.
29. de la Torre JC. Este boala Alzheimer o tulburare neurodegenerativă sau vasculară? Date, dogmă și dialectică. *Lancet Neurol* . 2004;3:184-190.
30. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. Asocierea dintre tensiunea arterială și boala Alzheimer incidentă: o revizuire sistematică și meta- analiza. *Epidemiologie* . 2011;22:646-659.
31. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. Institutul Național de Tulburări Neurologice și Standarde de Armonizare a Rețelei Canadiene a AVC-ului pentru tulburări cognitive vasculare . *Accident vascular cerebral* . 2006;37:2220-2241.
32. Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Instrumente scurte de screening cognitiv: o actualizare. *Int J Geriatr Psihiatrie* . 2010;25:111-120.
33. Sivakumar L, Kate M, Jeerakathil T, Camicioli R, Buck B, Butcher K. Evaluările cognitive seriale de la Montreal demonstrează afectarea cognitivă reversibilă la pacienții cu atac ischemic tranzitoriu acut și accident vascular cerebral minor. *Accident vascular cerebral* . 2014;45:1709-1715.
34. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Medicamente antihipertensive și incidența demenței: Studiul Rotterdam. *Neurobiol Îmbătrânire* . 2001;22:407-412.



35. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducerea riscului de demență: eficacitatea tratamentului pe termen lung al hipertensiunii arteriale. *Accident vascular cerebral* . 2006;37:1165-1170.
36. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Blocarea sistemului renină-angiotensină și funcția cognitivă la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare: analiza datelor din studiile ONTARGET și TRANSCEND. *Lancet Neurol* . 2011;10:43-53.
37. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influențe separate și comune ale obezității și hipertensiunii ușoare asupra masei și geometriei ventriculare stângi: Studiul Framingham Heart. *J Am Coll Cardiol* . 1992;19:130-134.
38. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Aportul alimentar de sare. Un factor determinant al implicării cardiace în hipertensiunea esențială. *Circulația* . 1988;78:951-956.
39. Deschepper CF, Boutin-Ganache I, Zahabi A, Jiang Z. În căutarea genelor candidate cardiovasculare: interacțiuni între fenotipuri și genotipuri. *Hipertensiune arterială* . 2002;39(2 Pt 2):332-336.
40. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relația dintre activitatea simpatică cardiacă și hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă. *Circulația* . 2003;108:560-565.
41. Schmieder RE, Langenfeld MR, Friedrich A, Schobel HP, Gatzka CD, Weihprecht H. Angiotensina II legată de excreția de sodiu modulează structura ventriculară stângă în hipertensiunea esențială umană. *Circulația* . 1996;94:1304-1309.
42. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Implicațiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate cardiografic cu eco în studiul Framingham Heart Study. *N Engl J Med* . 1990;322:1561-1566.
43. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Implicațiile prognostice ale hipertrofiei ventriculare stângi. *Sunt Inima* J. 2001;141:334-341.
44. Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO. Diagnosticele ecocardiografice și electrocardiografice ale hipertrofiei ventriculare stângi prezic mortalitatea independent unul de celălalt la o populație de bărbați în vârstă. *Circulația* . 2001;103:2346-2351.
45. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalența hipertrofiei ventriculare stângi electrocar diografice în hipertensiunea umană: o revizuire actualizată. *J Hipertens* . 2012;30:2066-2073.
46. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Implicațiile prognostice ale caracteristicilor electrocardiografice inițiale și modificările lor în serie la subiecții cu hipertrofie ventriculară stângă. *Circulația* . 1994;90:1786-1793.
47. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlof B. Efectul obezității asupra hipertrofiei ventriculare stângi electrocardiografice la pacienții hipertensivi: intervenția losartan pentru reducerea obiectivului (LIFE) în studiul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2000;35(1 Pt 1):13-18.
48. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM și colab. Recomandări AHA/ACCF/HRS pentru standardizarea și interpretarea electrocardiogramei: partea V: modificări ale electrocardiogramei asociate cu hipertrofia camerei cardiace: o declarație științifică a Comitetului pentru Electrocardiografie și Aritmii ale Asociației Americane de Inimă, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Fundația Colegiului American de Cardiologie; și Societatea Ritmului Inimii. Aprobat de Societatea Internațională pentru Electrocardiologie Computerizată. *J Am Coll Cardiol* . 2009;53:992-1002.
49. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Acuratețea electrocardiografiei în diagnosticul hipertrofiei ventriculare stângi în hipertensiunea arterială: revizuire sistematică. *BMJ* . 2007;335:711.
50. Chrispin J, Jain A, Soliman EZ, et al. Asocierea surogaților electrocardiografici și imagistici ai hipertrofiei ventriculare stângi cu fibrilația atrială incidentă: MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* . 2014;63:2007-2013.
51. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevenirea fibrilației atriale prin inhibarea sistemului renină-angiotensină o meta-analiză. *J Am Coll Cardiol* . 2010;55:2299-2307.
52. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recomandări pentru cuantificarea camerei. *Eur J Ecocardiografie* . 2006;7:79-108.
53. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, et al. Masa ventriculară stângă: scalarea alometrică, valorile normative, efectul obezității și performanța prognostică. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:91-98.
54. Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. Redefinirea intervalelor de referință normale pentru - ecocardiografie: o nouă meta-analiză majoră a datelor individuale despre persoane. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* . 2013;14:347-348.
55. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Geometria concentrică a ventriculului stâng în timpul tratamentului afectează negativ prognosticul cardiovascular la pacienții hipertensivi. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:731-738.
56. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Semnificația prognostică adversă a remodelării concentrice a ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu masă ventriculară stângă normală. *J Am Coll Cardiol* . 1995;25:871-878.
57. Cuspidi C, Meani S, Negri F, et al. Indexarea masei ventriculare stângi la suprafața corpului și a înălțimii la puterea alometrică de 2,7: diferența este limitată la hipertensivii obezi? *J Hipertens uman* . 2009;23:728-734.
58. Maceira AM, Mohiaddin RH. Rezonanța magnetică cardiovasculară în hipertensiunea sistemică . *J Cardiovasc Magn Reson* . 2012;14:28.
59. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascu lar magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* . 2013;15:91.
60. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng normalizat prin rezonanță magnetică cardiovasculară precesială liberă în stare de echilibru. *J Cardiovasc Magn Reson* . 2006;8:417-426.
61. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regresia hipertrofiei electrocardiografice ventriculare stângi în timpul tratamentului antihipertensiv și predicția evenimentelor cardiovasculare majore. *JAMA* . 2004;292:2343-2349.
62. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Semnificația prognostică a modificării masei ventriculare stângi în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale. *JAMA* . 2004;292:2350-2356.
63. Okin PM. Evaluarea în serie a hipertrofiei ventriculare stângi electrocardiografice pentru predicția riscului la pacienții hipertensivi. *J Electrocardiol* . 2009;42:584-588.
64. de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, et al. Fiabilitatea și limitările măsurării ecocardiografice a masei ventriculare stângi pentru stratificarea riscului și urmărirea la pacienți singuri: studiul RES. Grupul de lucru privind inima și hipertensiunea arterială al Societății Italiene de Hipertensiune. Fiabilitatea studiilor ecocardiografice în modul M. *J Hipertens* . 1999;17(12 Pt 2):1955-1963.
65. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. O meta-analiză a efectelor tratamentului asupra masei ventriculare stângi în hipertensiunea esențială. *Am J Med* . 2003;115:41-46.
66. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regresia masei ventriculare stângi prin tratament antihipertensiv: o meta-analiză a studiilor comparative randomizate. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:1084-1091.
67. Miller AB, Reichek N, St John Sutton M, și colab. Importanța controlului tensiunii arteriale în regresia masei ventriculare stângi. *J Am Soc Hypertens* . 2010;4:302-310.
68. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Stefanetti E, Bartolini C, Verdecchia P. Moștenirea prognostică a hipertrofiei ventriculare stângi: dovezi cumulate după studiul MAVI. *J Hipertens* . 2015;33:2322-2330.
69. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recomandări pentru evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng prin ecocardiografie. *Eur Soc Cardiologie* . 2009;10:165-193.
70. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Tehnici ecocardiografice actuale și în evoluție pentru evaluarea cantitativă a mecanicii cardiace: declarație de consens ASE/EAE privind metodologia și indicațiile aprobate de Societatea Japoneză de Ecocardiografie. *J Am Soc Echocardiogr* . 2011;24:277-313.
71. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, et al. Raportul Doppler tisular E/E′ este un predictor puternic al evenimentelor cardiace primare la o populație hipertensivă: un substudiu ASCOT. *Eur Heart J* . 2010;31:747-752.
72. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP și colab. Dimensiunea atrială stângă: determinanți fiziologici și aplicații clinice. *J Am Coll Cardiol* . 2006;47:2357-2363.
73. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproductibilitatea și acuratețea măsurătorilor ecocardiografice ale parametrilor ventriculului stâng folosind ecocardiografia tridimensională în timp real . *J Am Coll Cardiol* . 2004;44:878-886.
74. Turnbull F. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Lancet* . 2003;362:1527-1535.
75. Turnbull F, Neal B, Algert C și colab. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu și fără diabet zaharat: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Arch Int Med* . 2005;165:1410-1419.
76. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B și colab. Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru managementul insuficienței cardiace: rezumat executiv: un raport al Fundației American College of Cardiology/Task Force al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. *Circulația* . 2013;128:1810-1852.
77. Carson PE, Anand IS, Win S, et al. Povara spitalizării și riscul de mortalitate post-spitalizare în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată: rezultate din studiul I-PRESERVE (Irbesartan în insuficiența cardiacă și fracția de ejecție conservată). *JACC Insuficiență cardiacă* . 2015;3:429-441.
78. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab. Ghidurile ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC. *Eur Heart J* . 2012;33:1787-1847.
79. 1999 Organizația Mondială a Sănătății-Societatea Internațională de Hipertensiune Ghid pentru Managementul Hipertensiunii. Subcomitetul de orientări. *J Hipertens* . 1999;17:151-183.
80. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Utilitatea moscopiei oftalmice în hipertensiunea ușoară până la moderată. *Lancet* . 1989;1:1103-1106.
81. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Valoarea funduscopiei de rutină la pacienții cu hipertensiune arterială: revizuire sistematică. *BMJ* . 2005;331:73.
82. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN și colab. Metode de evaluare a anomaliilor microvasculare retiniene asociate cu hipertensiunea/scleroza în Studiul Riscul de Ateroscleroză în Comunități. *Oftalmologie* . 1999;106:2269-2280.
83. Ding J, Wai KL, McGeechan K și colab. Calibru vascular retinian și dezvoltarea hipertensiunii arteriale: o meta-analiză a datelor individuale ale participanților. *J Hipertens* . 2014;32:207-215.
84. Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, et al. Tensiunea arterială și îngustarea arteriolarului retinian la copii. *Hipertensiune arterială* . 2007;49:1156-1162.
85. Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ și colab. Diametrele vaselor retiniene și riscul de accident vascular cerebral: Studiul de la Rotterdam. *Neurologie* . 2006;66:1339-1343.
86. Wieberdink RG, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, Breteler MM. Calibrele vasculare retiniene și riscul de hemoragie intracerebrală și infarct cerebral: Studiul Rotterdam. *Accident vascular cerebral* . 2010;41:2757-2761.
87. Harazny JM, Raff U, Welzenbach J, și colab. Noile analize software cresc fiabilitatea măsurătorilor morfologiei arteriolelor retiniene prin scanarea fluxmetriei laser Doppler la oameni. *J Hipertens* . 2011;29:777-782.
88. Baleanu D, Ritt M, Harazny J, Heckmann J, Schmieder RE, Michelson G. Raportul perete-lumen al arteriolelor retiniene și raportul arteriolă-venul al vaselor retiniene la pacienții cu leziuni cerebrovasculare. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 2009;50:4351-4359.
89. Bock KD. Regresia modificărilor vasculare retiniene prin terapia antihipertensivă. *Hipertensiune arterială* . 1984;6(6 Pt 2):III158-III162.
90. Strachan MW, McKnight JA. Imagini în medicina clinică. Îmbunătățirea retinopatiei hipertensive după tratamentul hipertensiunii. *N Engl J Med* . 2005;352:e17.
91. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Asociațiile dintre măsurarea bolii renale cu mortalitatea și boala renală în stadiu terminal la indivizii cu și fără hipertensiune : o meta-analiză. *Lancet* . 2012;380:1649-1661.
92. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Asocierea ratei estimate de filtrare glomerulară și a albuminuriei cu mortalitatea de orice cauză și cardiovasculară în cohortele populației generale: o meta-analiză în colaborare. *Lancet* . 2010;375:2073-2081.
93. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Boala renală cronică și riscul cardiovascular: epidemiologie, mecanisme și prevenire. *Lancet* . 2013;382:339-352.
94. Bakris GL, Williams M, Dworkin L și colab. Păstrarea funcției renale la adulții cu hipertensiune arterială și diabet: o abordare de consens. Grupul de lucru al comitetelor executive pentru hipertensiune arterială și diabet al Fundației Naționale pentru Rinichi. *Am J Rinichi Dis* . 2000;36:646-661.
95. Ghidul de practică clinică KDIGO 2012 pentru evaluarea și managementul bolii cronice de rinichi. *Kidney Int Suppl* . 2013;3:1-150.
96. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, et al. Declinul GFR ca punct final pentru studiile clinice în CKD: un atelier științific sponsorizat de Fundația Națională a Rinichilor și Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente. *Am J Rinichi Dis* . 2014;64:821-835.
97. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. O scădere acută a ratei estimate de filtrare glomerulară în timpul tratamentului cu losartan prezice o scădere mai lentă a funcției renale pe termen lung. *Rinichi Int* . 2011;80:282-287.
98. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Scăderea ratei estimate de filtrare glomerulară și riscul ulterior de boală renală în stadiu terminal și mortalitate. *JAMA* . 2014;311:2518-2531.
99. Torino TC, Jun M, James MT, Tonelli M, Coresh J, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Amploarea ratei modificării funcției renale și riscul viitor de evenimente cardiovasculare. *Int J Cardiol* . 2016;202:657-665.
100. Chowdhury EK, Langham RG, Ademi Z, et al. Rata modificării funcției renale și a mortalității la pacienții vârstnici tratați cu hipertensiune arterială. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2015;10:1154-1161.
101. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, et al. Valabilitatea screening-ului bazat pe probe de urină de dimineață spot pentru a detecta subiecții cu microalbuminurie în populația generală . *Kidney Int Suppl* . 2005;94:S28-S35.
102. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. Primele goluri de dimineață sunt mai fiabile decât probele de urină spot pentru a evalua microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* . 2009;20:436-443.
103. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Rata de filtrare glomerulară estimată mai mică și albuminuria mai mare sunt asociate cu toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară. O meta-analiză colaborativă a cohortelor de populație cu risc ridicat. *Rinichi Int* . 2011;79:1341-1352.
104. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garcia-Escrich M, Gonzalez C, Redon J. Valoarea prognostică a microalbuminuriei în timpul tratamentului antihipertensiv în hipertensiunea esențială. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:1228-1234.

105. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, și colab. Modificările albuminuriei prezic mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu boală vasculară. *J Am Soc Nephrol* . 2011;22:1353-1364.
106. Schmieder RE, Schutte R, Schumacher H, et al. Mortalitatea și morbiditatea în legătură cu modificările albuminuriei, statusului glucozei și tensiunii arteriale sistolice: o analiză a studiilor ONTARGET și TRANSCEND. *Diabetologia* . 2014;57:2019-2029.
107. Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Reducerea albuminurie indusă de medicamente este asociată cu renoprotecția ulterioară: o meta-analiză. *J Am Soc Nephrol* . 2015;26:2055-2064.
108. Savarese G, Dei Cas A, Rosano G, et al. Reducerea excreției urinare a albuminei este asociată cu evenimente cardiovasculare reduse la pacienții hipertensivi și/sau diabetici. O analiză de meta-regresie a 32 de studii randomizate. *Int J Cardiol* . 2014;172:403-410.
109. Muiesan ML, Pasini G, Salvetti M, et al. Modificări structurale cardiace și vasculare. Prevalența și relația cu tensiunea arterială ambulatorie într-o populație generală de vârstă mijlocie din nordul Italiei: Studiul Vobarno. *Hipertensiune arterială* . 1996;27:1046-1052.
110. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Grosimea intima-media a carotidei Mannheim și consensul plăcii (2004-2006-2011). O actualizare din partea consiliului consultativ al celor de-a 3-a, 4-a și 5-a urmărire a simpozioanelor de risc, la cele 13-a, 15-a și 20-a conferințe europene de accident vascular cerebral, Mannheim, Germania, 2004, Bruxelles, Belgia, 2006 și Hamburg, Germania, 2011. *Cerebro Dis* . 2012;34:290-296.
111. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Grosimea intimală plus medială a peretelui arte rial: o măsurare directă cu imagistica cu ultrasunete. *Circulația* . 1986;74:1399-1406.
112. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Predicția evenimentelor cardiovasculare clinice cu grosimea intima-media carotidiană: o revizuire sistematică și meta-analiză . *Circulația* . 2007;115:459-467.
113. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Intima și grosimea medie a arterei carotide ca factor de risc pentru infarctul miocardic și accident vascular cerebral la adulții în vârstă. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* . 1999;340:14-22.
114. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Antagonistul de calciu lacidipina încetinește progresia - aterosclerozei carotide asimptomatice: principalele rezultate ale Studiului European Lacidipine asupra Aterosclerozei (ELSA), un studiu randomizat, dublu-orb, pe termen lung. *Circulația* . 2002;106:2422-2427.
115. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, et al. Valorile inițiale, dar nu modificările induse de tratament ale grosimii carotidei intima-media prezic evenimente cardiovasculare incidente la pacienții hipertensivi tratați: constatări în Studiul European Lacidipină asupra Aterosclerozei (ELSA). *Circulația* . 2009;120:1084-1090.
116. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Document de consens de experți privind rigiditatea arterială : aspecte metodologice și aplicații clinice. *Eur Heart J* . 2006;27:2588-2605.
117. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Document de consens privind măsurarea rigidității aortei în practica zilnică folosind viteza undei pulsului carotido-femural. *J Hipertens* . 2012;30:445-448.
118. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ și colab. Modificări ale rigidității arteriale și reflecției undelor odată cu înaintarea în vârstă la bărbații și femeile sănătoase: Studiul Framingham Heart. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:1239-1245.
119. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Bazele structurale și genetice ale rigidității arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:1050-1055.
120. Safar ME, Temmar M, Kakou A, Lacolley P, Thornton SN. Aportul de sodiu și rigiditatea vasculară în hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:203-209.
121. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Sindromul metabolic amplifică creșterile legate de vârstă ale grosimii și rigidității vasculare. *J Am Coll Cardiol* . 2004;43:1388-1395.
122. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Rigiditatea aortică este un predictor independent al evenimentelor coronariene primare la pacienții hipertensivi: un studiu longitudinal. *Hipertensiune arterială* . 2002;39:10-15.
123. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Rigiditatea arterială și riscul de boli cardiace coronare și accident vascular cerebral: Studiul de la Rotterdam. *Circulația* . 2006;113:657-663.
124. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Predicția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele cu rigiditate arterială: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Am Coll Cardiol* . 2010;55:1318-1327.
125. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Viteza undei pulsului aortic îmbunătățește predicția evenimentelor cardiovasculare: o meta-analiză a unui participant individual a datelor observaționale prospective de la 17.635 de subiecți. *J Am Coll Cardiol* . 2014;63:636-646.
126. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS și colab. Rigiditatea arterială și evenimentele cardiovasculare: Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 2010;121:505-511.
127. Laurent S, Alivon M, Beaussier H, Boutouyrie P. Rigiditatea aortică ca biomarker tisular pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare viitoare la subiecții hipertensivi asimptomatici. *Ann Med* . 2012;44(Suppl 1):S93-S97.
128. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. Ghidul ACCF/AHA din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici: un raport al Fundației American College of Cardiology/Task Force al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. *J Am Coll Cardiol* . 2010;56:e50-e103.
129. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, et al. Reducerea pe termen lung a rigidității aortice: o urmărire de 5,3 ani în practica clinică de rutină. *J Hipertens* . 2010;28:2336-2341.
130. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impactul atenuării rigidității aortei asupra supraviețuirii pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal. *Circulația* . 2001;103:987-992.
131. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, et al. Stabilirea valorilor de referință pentru tensiunea arterială centrală și amplificarea acesteia la o populație generală sănătoasă și în funcție de factorii de risc cardiovascular. *Eur Heart J* . 2014;35:3122-3133.
132. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Presiunea centrală se leagă mai puternic de boala vasculară și de rezultat decât presiunea brahială: Studiul Strong Heart. *Hipertensiune arterială* . 2007;50:197-203.
133. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY și colab. Presiune sistolică sau puls centrală sau periferică: care se leagă cel mai bine de organele țintă și de mortalitatea viitoare? *J Hipertens* . 2009;27:461-467.
134. Huang CM, Wang KL, Cheng HM și colab. Tensiunea arterială centrală versus ambulatorie în predicția mortalității de toate cauzele și cardiovasculare. *J Hipertens* . 2011;29:454-459.
135. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Asocierea tensiunii arteriale centrale versus brahiale cu afectarea organelor țintă: revizuire sistematică și meta-analiză. *Hipertensiune arterială* . 2016;67:183-190.
136. Williams B, Lacy PS, Thom SM și colab. Impactul diferențial al medicamentelor de scădere a tensiunii arteriale asupra presiunii aortice centrale și a rezultatelor clinice: principalele rezultate ale studiului de evaluare a funcției arterei conductelor (CAFE). *Circulația* . 2006;113:1213-1225.
137. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, Investigators RP. Reducerea selectivă a masei cardiace și a tensiunii arteriale centrale la combinația cu doze mici de perindopril/indapamidă la subiecții hipertensivi. *J Hipertens* . 2004;22:1623-1630.
138. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Predicția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele cu hemodinamică centrală: o revizuire atică a sistemului și meta-analiză. *Eur Heart J* . 2010;31:1865-1871.
139. Williams B, Lacy PS. Hemodinamică centrală și rezultate clinice: depășirea tensiunii arteriale la sutien? *Eur Heart J* . 2010;31:1819-1822.
140. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Tensiunea arterială centrală: dovezi actuale și importanță clinică. *Eur Heart J* . 2014;35:1719-1725.
141. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, et al. Studiu randomizat de ghidare a managementului hipertensiunii prin utilizarea tensiunii arteriale aortice centrale, comparativ cu cele mai bune practici de îngrijire ale studiului BP GUIDE. *Hipertensiune arterială* . 2013;62:1138-1145.
142. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Predicția riscului este îmbunătățită prin adăugarea de markeri ai leziunilor subclinice de organ la SCORE. *Eur Heart J* . 2010;31:883-891.
143. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Praguri pentru viteza undei pulsului, raportul creatininei albuminei urinare și indicele de masă ventricular stâng folosind diagramele de risc SCORE, Framingham și ESH/ESC. *J Hipertens* . 2012;30:1928-1936.
144. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, et al. Evaluarea riscului cardiovascular dincolo de Estimarea riscului coronarian sistemic: un rol pentru markerii afectarii organelor. *J Hipertens* . 2012;30:1056-1064.
145. Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, et al. Disfuncția diastolică regională la persoanele cu hipertrofie ventriculară stângă măsurată prin imagistica prin rezonanță magnetică marcată - Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). *Sunt Inima* J. 2006;151:109-114.
146. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al. Hipertrofia ventriculară stângă este mai răspândită la negrii decât la albi în populația generală - Studiul inimii de la Dallas. *Hipertensiune arterială* . 2005;46:124-129.

SECTION V

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

21 Diet and Blood Pressure

Lawrence J. Appel

Tensiunea arterială crescută (TA) rămâne un factor de risc extraordinar de comun și important pentru bolile cardiovasculare (CV) și renale în întreaga lume. [1] Conform sondajului național de examinare a sănătății și nutriției din 2011-2012 (NHANES), aproximativ 70 de milioane de adulți americani (29%) au hipertensiune arterială (o TA sistolică ≥ 140 mm Hg, o TA diastolică ≥ 90 mm Hg sau sunt tratați cu medicamente antihipertensive), [2.] si cel putin la fel de multi americani au prehipertensiune arteriala (TA sistolica de 120 pana la 139 mm Hg sau TA diastolica de 80 pana la 89 mm Hg, nu sub medicatie). Din păcate, prevalența hipertensiunii rămâne practic neschimbată în ultimele 2 decenii, iar ratele de control rămân scăzute, la aproximativ 53%. [3]

TA sistolică crește progresiv odată cu vârsta, astfel încât hipertensiunea devine aproape omniprezentă în rândul vârstnicilor. Ca urmare a creșterii BP sistolice legate de vârstă, aproximativ 90% dintre americanii adulți vor dezvolta hipertensiune arterială de-a lungul vieții. [4] Tensiunea arterială crescută afectează atât bărbații, cât și femeile. Afro-americanii, în medie, au BP mai mare decât neafro-americanii, precum și un risc crescut de boli legate de BP, în special accident vascular cerebral și boli de rinichi.

Tensiunea arterială este un factor de risc puternic, consistent, continuu, independent și relevant din punct de vedere etiologic pentru bolile cardiovasculare și renale. [5] Important este că nu există dovezi ale unui prag al TA, adică riscul de boală CV crește progresiv pe tot intervalul TA, inclusiv în intervalul prehipertensiv. [6] S-a estimat că aproape o treime din decesele cauzate de TA din cauza bolii coronariene (CHD) apar la persoanele cu TA în intervalul nonhipertensiv. În consecință, persoanele prehipertensive nu numai că au o probabilitate mare de a dezvolta hipertensiune, dar prezintă și un risc în exces de boală CV în comparație cu cei cu o TA normală (TA sistolica < 120 mm Hg și TA diastolică < 80 mm Hg). [7] Aproximativ 54% din accidente vasculare cerebrale și 47% dintre evenimentele de boală cardiacă ischemică din întreaga lume au fost atribuite unei TA crescute. [8]

Tensiunea arterială crescută rezultă din factorii de mediu (inclusiv factorii dietetici), factorii genetici și interacțiunile dintre acești factori. Dintre factorii de mediu care afectează TA (dieta, inactivitatea fizică, toxine și factori psihosociali), dieta are probabil rolul predominant în homeostazia TA. Modificările dietetice bine stabilite care scad TA sunt aportul redus de sodiu, scăderea în greutate, moderarea consumului de alcool (în rândul celor care beau în exces) și modele alimentare sănătoase, în special, abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea (DASH), dietele vegetariene și, într-o măsură mai mică, dietele în stil mediteranean.

La persoanele nehipertensive, modificările dietetice care scad TA au potențialul de a preveni hipertensiunea și de a reduce riscul de boală CV legată de TA. Într-adevăr, chiar și o reducere aparent mică a TA, dacă este aplicată pe scară largă la o întreagă populație, ar putea avea un impact enorm, benefic. De exemplu, s-a estimat că o reducere medie de 3 mm Hg a TA sistolică ar putea duce la o reducere cu 8% a mortalității prin accident vascular cerebral și la o reducere cu 5% a mortalității prin CHD (vezi Fig. 21.1). [9] În hipertensiunea arterială necomplicată în stadiul I (TA sistolică 140 până la 159 mm Hg sau TA diastolică 90 până la 99 mm Hg), modificările dietetice pot servi ca terapie de primă linie înaintea medicației antihipertensive. Printre persoanele hipertensive care iau deja medicamente, modificările dietetice pot scădea și mai mult TA și fac posibilă reducerea numărului și a dozelor de medicamente. În general, amploarea reducerii TA de la modificările dietei este mai mare la persoanele hipertensive decât la persoanele nehipertensive.

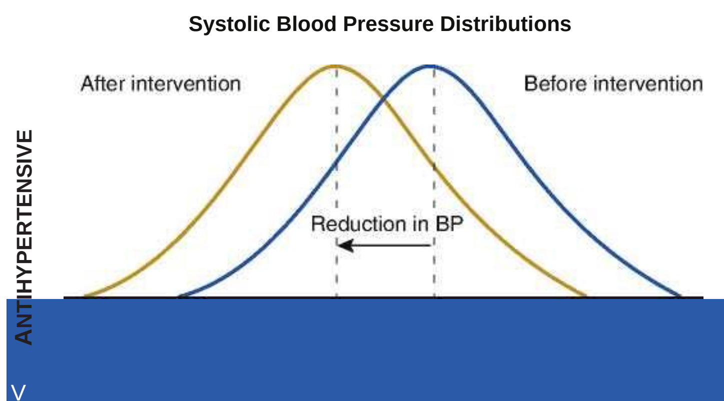
Deși modificările dietetice scad TA, există considerabil mai puține dovezi cu privire la dacă modificările dietetice reduc creșterea asociată cu vârsta a TA sistolice. În medie, TA sistolică crește cu aproximativ 0,6 mm Hg pe an. Eforturile de a preveni această creștere asociată cu vârsta a TA sistolică dețin cea mai mare promisiune ca mijloc de a preveni creșterea TA și de a reduce epidemia de boli legate de TA. Din nefericire, chiar și cele mai lungi studii de intervenție privind dieta-BP au durat mai puțin de 5 ani. Nu se poate determina dacă reducerile TA observate în aceste studii au deplasat doar creșterea asociată vârstei a curbei TA în jos, fără o modificare a pantei (Fig. 21.2A) sau au redus efectiv panta acesteia (Fig. 21.2B). Totuși, dovezile din studiile privind migrația, studiile ecologice și, cel mai recent, analizele observaționale ale datelor din studii, [10] sugerează că factorii dietetici ar trebui să reducă creșterea TA sistolică odată cu vârsta.

Obiectivul acestui capitol este de a sintetiza dovezi privind relația dintre dietă și TA. Rezumatul dovezilor și recomandările corespunzătoare reflectă în mare măsură evaluările anterioare. [11,12] Tabelul 21.1 oferă un rezumat al acestor dovezi, în timp ce Tabelul 21.2 oferă un rezumat al recomandărilor.

FACTORI DIETICI CARE REDUC TENSIUNEA ARTERIALĂ

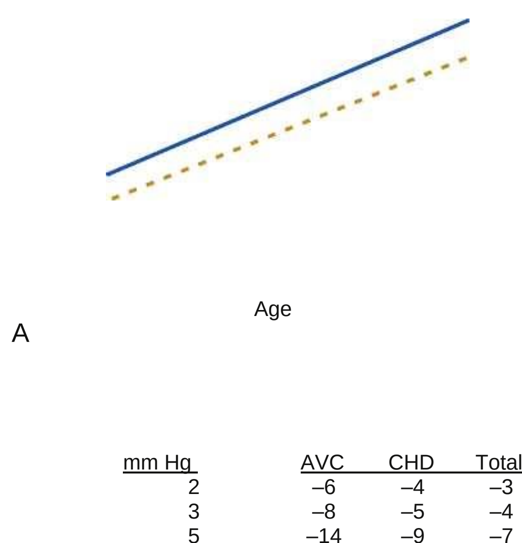
Pierderea în greutate

Greutatea este direct asociată cu TA. Importanța acestei relații este întărită de prevalența ridicată și în creștere a obezității în întreaga lume. În Statele Unite,

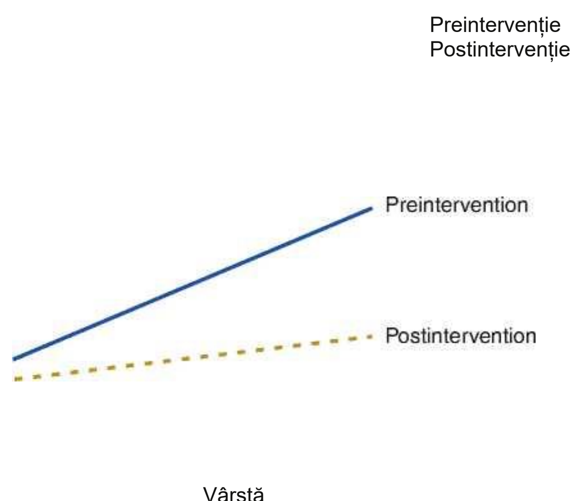


Reducerea TA % Reducerea mortalității

FIG. 21.1 Estimated effects of population-wide shifts in systolic blood pressure on mortality. *BP,* Blood pressure; *CHD,* congestive heart disease. *(Adapted with permission, Stamler R. Implications of the INTERSALT study.* Hypertension. *1991;17[1 Suppl]:I16-120.).*



mm Hg	AVC	CHD	Total
2	–6	–4	–3
3	–8	–5	–4
5	–14	–9	–7



B

SMOCHIN. 21.2 A, Model în care o intervenție alimentară modifică curba vârstă-tensiunea arterială (TA) în jos, fără a afecta panta. B, Model în care o intervenție alimentară care schimbă curba vârstă-TA în jos și își reduce panta.

	HYPOTHESIZED EFFECT	EVIDENCE
Weight	direct	++
Sodium chloride (Salt)	direct	++
Potassium	inverse	++
Magnesium	inverse	+/-
Calcium	inverse	+/-
Alcohol	direct	++
Fat		
Saturated fat	direct	+/-
Omega-3 polyunsaturated fat	inverse	++
Omega-6 polyunsaturated fat	inverse	+/-
Monounsaturated fat	inverse	+
Protein		
Total protein	uncertain	+
Vegetable protein	inverse	+
Animal protein	uncertain	+/-
Carbohydrate	uncertain	+/-
Fiber	inverse	+
Cholesterol	direct	+/-
Vitamin C	uncertain	+/-
Dietary Patterns		
Vegetarian diets	inverse	++
DASH diet	inverse	++
Mediterranean	inverse	+

Key to evidence:
+/-, Limited or equivocal evidence; +, suggestive evidence, typically from observational studies and some clinical trials; ++, persuasive evidence, typically from clinical trials.
(Reproduced with permission from Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. *2006;47:296-308.)*

aproximativ 69% dintre adulți au un indice de masă corporală (IMC) de 25 kg/m ^{2} sau mai mare și, prin urmare, sunt clasificați ca supraponderali sau obezi; aproximativ 35% dintre adulți sunt obezi (IMC ≥ 30 kg/m ^{2}).[13] De asemenea, în rândul sugarilor, bebelușilor mici, copiilor și adolescenților, prevalența greutății mari persistă, cu puține dovezi ale vreunei îmbunătățiri.

Pierderea în greutate scade TA. Reducerile TA au loc înainte și chiar fără atingerea unei greutăți corporale dorite. Într-o meta-analiză a 25 de studii, o scădere în greutate medie de 5,1 kg a redus TA sistolică cu o medie de 4,4 mm Hg și TA diastolică cu o medie de 3,6 mm Hg.[14] În analizele de subgrup, scăderea TA a fost mai mare la cei care au slăbit mai mult. În cadrul procesului,

TABELUL 21.1 Un rezumat al dovezilor cu privire la efectele factorilor dietetici și ale modelelor alimentare asupra tensiunii arteriale

analize doză-răspuns[15] și studiile observaționale, oferă, de asemenea, dovezi că o pierdere mai mare în greutate duce la o reducere mai mare a TA. Cu toate acestea, având în vedere potențialul de reduceri uriașe ale greutății, este puțin probabilă o relație liniară de răspuns la doză.

Alte cercetări au documentat că pierderea modestă în greutate, cu sau fără reducerea sodiului, poate preveni hipertensiunea cu aproximativ 20% în rândul persoanelor supraponderale, nehipertensive și poate facilita reducerea numărului și a dozelor de medicamente.

Studiile de intervenție comportamentală au realizat în mod uniform scăderea în greutate pe termen scurt, în primul rând printr-o reducere a aportului de energie. În câteva cazuri, pierderea substanțială în greutate a fost, de asemenea, menținută timp de 3 sau mai mulți ani. [16-18] Activitatea fizică regulată este bine recunoscută ca un factor critic în susținerea pierderii în greutate. Este incert dacă scăderea în greutate poate reduce creșterea TA sistolice legată de vârstă. Într-unul dintre cele mai lungi studii de scădere în greutate, acei indivizi care au suferit o scădere în greutate mai mare de 10 kilograme au obținut o TA mai mică, care, totuși, a crescut în timp (vezi Fig. 21.3). [19]

În total, dovezile disponibile susțin cu tărie reducerea greutății ca o abordare eficientă pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale.

Aport redus de sare (clorura de sodiu).

În medie, pe măsură ce aportul alimentar de sodiu crește, crește și BP. Tipurile de dovezi disponibile includ studii pe animale,

TABLE 21.2 Diet-Related Lifestyle Recommendations That Lower Blood Pressure

LIFESTYLE MODIFICATION	RECOMMENDATION
Weight loss	For overweight or obese persons, lose weight, ideally attaining a body mass index < 25 kg/m^2 For nonoverweight persons, maintain desirable body mass index < 25 kg/m^2
Reduced sodium intake	Lower sodium intake as much as possible, with a goal of no more than 2300 mg/ day in the general population and no more than 1500 mg/day in blacks, middle- and older-aged persons, and individuals with hypertension, diabetes, or chronic kidney disease
Dietary pattern	Consume a dietary approach to stop hypertension (DASH)-style dietary pattern rich in fruits and vegetables (8 to 10 servings/day), rich in low-fat dairy products (2 to 3 servings/day), and reduced in saturated fat and cholesterol. Vegetarian diets and to a lesser extent, Mediterranean style diets, are effective options
Increased potassium intake	Increase potassium intake to 4.7 gm/day, which is also the level provided in the DASH diet
Moderation of alcohol intake	For those who drink alcohol, consume ≤ 2 alcoholic drinks/day (men) and ≤ 1 alcohol drinks/day (women)[a]

[a]One alcoholic drink is defined as 12 oz of regular beer, 5 oz of wine (12% alcohol), or 1.5 oz of 80 proof distilled spirits.
(Reproduced with permission from Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. *2006;47:296-308.)*

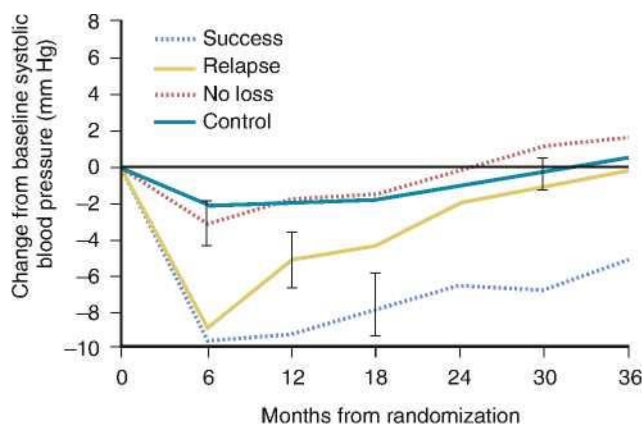
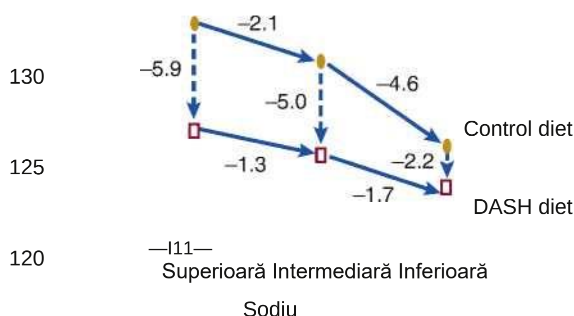


FIG. 21.3 Mean systolic blood pressure change in the Trials of Hypertension Prevention (TOHP2) in 4 groups of participants: (1) those assigned to weight loss group who successfully maintained weight loss, (2) those assigned to weight loss group who lost weight but experienced relapse, (3) those assigned to weight loss group who never lost weight, and (4) control group. *(Reprinted with permission from Stevens VJ, Obarzanke E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II.* Ann Intern Med. *2001;134:1-11).*

studii epidemiologice, studii doză-răspuns și meta-analize ale studiilor. Până în prezent, au fost efectuate peste 100 de studii randomizate. Într-una dintre cele mai recente meta-analize, [20] o reducere a aportului de sodiu cu 2,3 grame pe zi a scăzut TA sistolică cu 3,8 la adulți; reduceri mai mari ale TA au avut loc la persoanele mai in varsta, mai degraba decat la persoanele tinere, afro-americani in comparatie cu albii si persoanele hipertensive in comparatie cu indivizii normo-tensivi. Într-un studiu mic, dar bine făcut, cu pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă tratați cu medicamente, reducând



SMOCHIN. 21.4 Modificări medii ale tensiunii arteriale sistolice în studiul DASH-Sodium. Dimensiunea eșantionului a fost de 412, 59% erau prehipertensivi și 57% erau afro-americani. Liniile continue afișează efectele reducerii sodiului în cele două diete; liniile hașurate afișează efectele dietei DASH la fiecare nivel de sodiu. *DASH,* Abordare dietetică pentru a opri hipertensiunea arterială. *(Adaptat cu permisiunea de la Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Efectele asupra tensiunii arteriale a sodiului dietetic redus și abordările dietetice pentru a opri dieta hipertensiunii (DASH). Grupul de cercetare colaborativă DASH-sodiu.* N Engl J Med. *2001;344:3-10).*

aportul de sodiu cu aproximativ 4,5 grame pe zi a scăzut TA sistolică/ diastolică cu 22,7/9,1 mm Hg. [21]

Cele mai convingătoare dovezi cu privire la efectele aportului de sodiu asupra TA provin din studii riguros controlate, doză-răspuns. [22,23] Fiecare dintre aceste studii a testat cel puțin trei niveluri de sodiu și fiecare a documentat relații semnificative statistic, directe, progresive, doză-răspuns. Cel mai mare dintre aceste studii, studiul DASH Sodium, a testat efectele a trei aporturi diferite de sodiu separat în două diete: dieta DASH (vezi secțiunea ulterioară) și o dietă de control, mai tipică pentru ceea ce mănâncă de obicei americanii. După cum s-a estimat din colectările de urină de 24 de ore , cele trei niveluri de sodiu (numite mai scăzute, intermediare și mai mari) au furnizat 65, 107 și, respectiv, 142 mmol de sodiu pe zi (corespunzând la 1,5, 2,5 și 3,3 g pe zi).

Principalele rezultate ale acestui studiu sunt afișate în Fig. 21.4 . Răspunsul TA la reducerea sodiului, deși direct și progresiv, a fost neliniar. Scăderea aportului de sodiu cu aproximativ 0,9 grame pe zi (40 mmol/zi) a determinat o reducere mai mare a TA atunci când aportul inițial de sodiu a fost sub 100 mmol pe zi decât atunci când a fost peste acest nivel. În analizele de subgrup ale acestui studiu, [24,25] un aport redus de sodiu a scăzut semnificativ TA în fiecare dintre subgrupurile majore studiate (de exemplu, afro-americani, non-afro-americani, bărbați, femei). Important este că reducerea sodiului a scăzut semnificativ TA la persoanele nehipertensive din ambele diete.

Pe lângă scăderea TA, studiile au documentat că un aport redus de sodiu poate preveni hipertensiunea arterială (reducerea riscului relativ de ~ 20% cu sau fără pierdere concomitentă în greutate), poate scădea TA chiar și în cazul medicamentelor care scad TA, [26.] și poate îmbunătăți controlul hipertensiunii arteriale. În studiile observaționale , un aport redus de sodiu este asociat cu o creștere tocită a TA sistolică legată de vârstă. Mai multe studii observaționale au explorat relația aportului de sodiu cu boala CV . Aceste rapoarte au fost notabile pentru rezultatele lor inconsecvente și uneori paradoxale, [27,28] care rezultă probabil din limitările metodologice, în special, potențialul de cauzalitate inversă și provocarea de a estima cu exactitate aportul obișnuit de sodiu. [29]

Până în prezent, puține studii au raportat efectele unui aport redus de sodiu asupra evenimentelor clinice CV. [26,27,30] Două studii au testat intervenții în stilul de viață cu sodiu redus, iar un studiu a evaluat efectele unui substitut redus de sodiu/sare cu conținut ridicat de potasiu . În fiecare, a existat o reducere cu 21% până la 41% a evenimentelor clinice de boală CV la cei care au primit intervenția cu sodiu redus (reducere semnificativă în 2 studii [27,30]) . Un al patrulea studiu cu puține rezultate BCV a avut un rezultat nul. Într-o meta -analiză a acestor studii, a existat o reducere cu 20% a BCV

rezultate. [31] Prin urmare, dovezile directe din studii, deși limitate, sunt în concordanță cu dovezile indirecte privind beneficiile pentru sănătate ale reducerii sodiului. [32]

Similar cu alte intervenții, răspunsul TA la modificările aportului de sodiu alimentar este eterogen. În ciuda încercărilor de a clasifica indivizii în studiile de cercetare ca fiind sensibili la sare și rezistenți la sare, modificarea TA ca răspuns la o modificare a aportului de sodiu nu este binară. [33] Mai degrabă, modificarea TA de la un aport redus de sodiu are o distribuție continuă, adică indivizii au grade mai mari sau mai mici de reducere a TA. În general, gradul de reducere a TA ca urmare a aportului redus de sodiu este mai mare la afro-americani, la persoanele de vârstă mijlocie și mai în vârstă și la persoanele cu hipertensiune arterială și probabil la cei cu diabet sau boli de rinichi. Aceste grupuri tind să aibă un sistem renină-angiotensină-aldosteron mai puțin sensibil. [34] S-a emis ipoteza că sensibilitatea la sodiu este un fenotip care reflectă disfuncția renală subclinică. [35] După cum sa discutat mai târziu, factorii genetici și dietetici influențează, de asemenea, răspunsul la sodiu. Creșterea TA pentru o anumită creștere a sodiului este redusă fie în regimul DASH, fie în cazul unui aport alimentar ridicat de potasiu.

Un aport redus de sodiu ar trebui să aibă alte efecte benefice care sunt independente de efectele sale asupra TA. Beneficiile potențiale includ un risc redus de BCV subclinic (de exemplu, hipertrofie ventriculară stângă, fibroză ventriculară și disfuncție diastolică), leziuni renale, cancer gastric și metabolism mineral dezordonat (adică, excreție urinară crescută de calciu, care poate duce la osteoporoză). [36] Mai exact, în studiile transversale, masa ventriculului stâng (LV) este direct legată de aportul de sodiu și un mic studiu de la începutul anilor 1990 a documentat că reducerea sodiului poate reduce masa VS.

Important este că nu există nicio dovadă convingătoare sau consecventă a efectelor nocive cauzate de un aport redus de sodiu. Deși un anumit aport de sodiu este esențial, nu există dovezi că aportul inadecvat de sodiu este o problemă de sănătate publică. Reducerea extremă a sodiului la mai puțin de 20 mmol pe zi poate afecta negativ lipidele din sânge și rezistența la insulină; cu toate acestea, reducerea moderată a sodiului nu are astfel de efecte. [37,38] Un efect advers potențial al unui aport redus de sodiu este creșterea activității reninei plasmatice (PRA) și a acidului uric. Cu toate acestea, spre deosebire de beneficiile bine acceptate ale reducerii TA, relevanța clinică a creșterilor modeste ale PRA și acidului uric ca urmare a reducerii sodiului și a altor terapii antihipertensive este incertă. De fapt, diureticele tiazidice, o clasă de terapii cu medicamente antihipertensive care crește PRA și acidul uric reduc substanțial riscul de boală CV. [39]

Dovezile disponibile susțin reducerea sodiului la nivel de populație, așa cum este recomandat de Ghidul dietetic american pentru americani și de numeroase alte organizații. Orientările alimentare actuale recomandă o limită superioară de 2300 mg pe zi în populația generală și o limită superioară de 1500 mg pe zi pentru afro-americani, persoane de vârstă mijlocie și în vârstă și persoanele cu hipertensiune arterială, diabet sau boală cronică de rinichi (CKD); împreună, aceste grupuri reprezintă peste 50% dintre adulții din SUA. [40] În acest cadru, Asociația Americană a Inimii a stabilit 1,5 g (65 mmol) de sodiu pe zi ca limită superioară recomandată pentru toți americanii. [41] Datele sondajului indică faptul că majoritatea copiilor și adulților depășesc această limită.

Pe scurt, datele disponibile susțin cu tărie recomandările actuale, la nivelul întregii populații, de a reduce aportul de sodiu. Consumatorii ar trebui să aleagă alimente sărace în sodiu și să limiteze cantitatea de sodiu adăugată în alimente. Cu toate acestea, deoarece peste 75% din sodiul consumat provine din alimente procesate, orice strategie semnificativă de reducere a aportului de sodiu trebuie să implice producătorii de alimente și restaurantele. Orientări recente au recomandat ca industria alimentară să reducă progresiv sodiul adăugat alimentelor cu 50% în următorii 10 ani. [42] În absența unor reduceri semnificative ale aportului de sodiu prin recomandări voluntare, un raport recent al Institutului de Medicină (IOM) a recomandat un abordare, implementată prin Food and Drug Administration (FDA) din Statele Unite, pentru a realiza reduceri la nivel de populație a aportului de sodiu. [43]

Aport crescut de potasiu

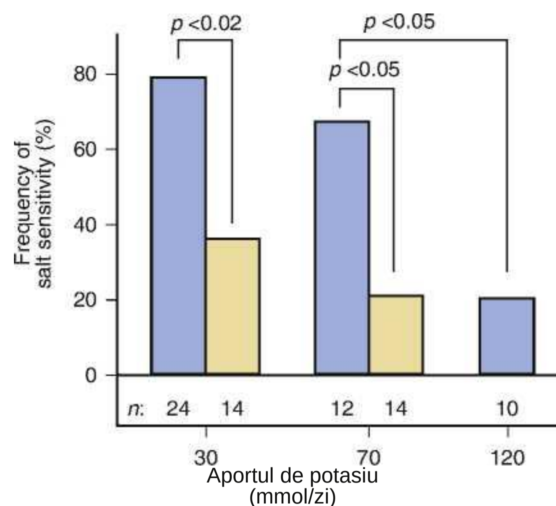
Aportul ridicat de potasiu este asociat cu o tensiune arterială scăzută. Dovezile disponibile includ studii pe animale, studii observaționale, -studii clinice și meta-analize ale acestor studii. Deși datele din studiile individuale au fost de obicei inconsecvente, mai multe meta-analize au documentat fiecare o relație inversă semnificativă între aportul de potasiu și TA la pacienții hipertensivi și efecte echivoce la persoanele nehipertensive . [44] Într-o meta-analiză, o creștere netă a excreției urinare de potasiu de 2 g pe zi (50 mmol/zi) a fost asociată cu reduceri medii ale TA sistolică și diastolică de 4,4 și 2,5 mm Hg la persoanele hipertensive și 1,8 și 1,0 la persoanele nehipertensive. Creșterea potasiului are efecte benefice asupra TA în cazul unui aport scăzut de potasiu (de exemplu, 1,3 până la 1,4 g/zi, sau 35 până la 40 mmol/zi), sau un aport mult mai mare (de exemplu, 3,3 g/zi sau 84 mmol/zi). [45] Important, aportul crescut de potasiu reduce BP într-o măsură mai mare la afro-americani în comparație cu albii și, prin urmare, poate fi un instrument valoros pentru a reduce disparitățile de sănătate legate de prevalența BP crescută și a complicațiilor acesteia.

Deoarece un aport mare de potasiu poate fi obținut prin dietă și deoarece potasiul conținut în alimente este însoțit și de o varietate de alți nutrienți, strategia preferată pentru a crește aportul de potasiu este consumul de alimente, precum fructele și legumele bogate în potasiu. În studiul DASH, cele două grupuri care au crescut consumul de fructe și legume au scăzut ambele TA. [46] Dieta DASH oferă aproximativ 4,7 grame pe zi (120 mmol/zi) de potasiu. Un alt studiu a documentat că aportul crescut de fructe și legume scade BP, dar nu a specificat cantitatea de potasiu care a fost furnizată. [47]

Potasiul și sodiul interacționează astfel încât efectele potasiului asupra TA depind de aportul concomitent de sodiu și invers. Mai exact, un aport crescut de potasiu are efecte mai mari de scădere a tensiunii arteriale în cazul unui aport mai mare de sodiu și efecte mai mici ale TA atunci când aportul de sodiu este deja scăzut. În schimb, reducerea TA de la un aport mai scăzut de sodiu este cea mai mare atunci când aportul de potasiu este, de asemenea, scăzut. Într-un studiu, un aport ridicat de potasiu (120 mmol/zi) a redus răspunsul presor la aportul crescut de sodiu la bărbații afro-americani nehipertensivi și într-o măsură mai mică la non-afro-americani (vezi Fig. 21.5) . [48] Un studiu factorial 2 × 2, realizat în Australia, a testat efectele consumului redus de sodiu și aportului crescut de potasiu, singur sau împreună, asupra TA la 212 hipertensivi; în acest studiu, un aport redus de sodiu a scăzut TA în aceeași măsură ca un aport crescut de potasiu; cu toate acestea, combinația nu a scăzut și mai mult TA. În general, datele disponibile sunt în concordanță cu efectele subaditive ale aportului redus de sodiu și aportului crescut de potasiu asupra TA.

Lipsa studiilor doză-răspuns exclude o recomandare fermă pentru un anumit nivel de aport de potasiu pentru a scădea TA. Cu toate acestea, un comitet OIM a stabilit nivelul recomandat de aport de potasiu la 4,7 grame pe zi (120 mmol/zi). [49] Acest nivel este similar cu aportul total mediu de potasiu din studiile clinice, cu cea mai mare doză din singurul studiu disponibil doză-răspuns și cu conținutul de potasiu al dietei DASH. [46]

În populația în general sănătoasă, cu funcție renală normală , un aport de potasiu din alimente de peste 4,7 grame pe zi (120 mmol/zi) nu prezintă niciun risc, deoarece excesul de potasiu este excretat cu ușurință. Cu toate acestea, la persoanele a căror excreție urinară de potasiu este afectată, este adecvată un aport mai mic de 4,7 grame pe zi (120 mmol/zi), din cauza efectelor cardiace adverse (disritmii) cauzate de hiperkaliemie. Medicamentele comune care afectează excreția de potasiu sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină,



SMOCHIN. 21.5 Prevalența sensibilității la sodiu la indivizii normotensivi (afro-americani, bare albastre; albe, bare maro deschis) la trei niveluri de aport de potasiu. Sensibilitatea la sodiu este definită de o creștere indusă de sodiu a presiunii arteriale medii de cel puțin 3 mm Hg. *(Retipărit cu permisiunea de la Morris RJ Jr, Sebastian A, For man A, et al. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium.* Hypertension. *1999;33:18-23).*

medicamente antiinflamatoare (AINS) și diuretice care economisesc potasiu. Condițiile medicale asociate cu excreția renală afectată a potasiului includ diabetul, CKD, boala renală în stadiu terminal, insuficiența cardiacă severă și insuficiența suprarenală. Persoanele în vârstă prezintă un risc crescut de hiperkaliemie. Dovezile disponibile sunt insuficiente pentru a identifica nivelul funcției renale la care persoanele cu CKD sunt expuse riscului de hiperkaliemie din cauza unui aport alimentar ridicat de potasiu. În acest cadru, și anume la pacienții cu IRC avansată, adică stadiul 3 sau 4, un grup de experți a stabilit o gamă largă de aport recomandat de potasiu între 2000 și 4000 mg pe zi. [50]

Moderarea consumului de alcool

Studiile observaționale și experimentale au documentat o relație directă, doză-răspuns, între consumul de alcool și TA, mai ales că aportul de alcool crește peste două băuturi pe zi. [51] Această relație este independentă de potențiali factori de confuzie, cum ar fi vârsta, obezitatea și aportul de sodiu. [52] Deși unele studii au arătat că relația alcool-TA se extinde și în intervalul „băuturi ușoare", adică la sau mai puțin de două pahare pe zi, acesta este intervalul în care alcoolul poate reduce riscul de boală coronariană.

O meta-analiză a 15 studii randomizate a raportat că scăderea consumului de alcool (reducerea mediană a consumului de alcool auto-raportat de 76%, interval 16% până la 100%) a scăzut TA cu 3,3/2,0 mm Hg. [51] Reducerile au fost similare la nonhipertensivi și hipertensivi, iar relația a părut dependentă de doză.

În total, dovezile disponibile susțin moderarea consumului de alcool (în rândul celor care beau) ca o strategie eficientă pentru a scădea TA. Consensul predominant este că consumul de alcool ar trebui limitat la cel mult două băuturi alcoolice pe zi la bărbați și la cel mult 1 băutură alcoolică pe zi la femei și la persoanele cu greutate mai mică [o băutură este definită ca 12 oz. de bere obișnuită, 5 oz. de vin (12% alcool) și 1,5 oz. de 80 de băuturi spirtoase proof].

Modele alimentare

Dietele vegetariene

Anumite modele alimentare, în special dietele vegetariene, au fost asociate cu TA scăzută. In tarile industrializate,

unde TA crescută este extrem de obișnuită, persoanele care consumă o

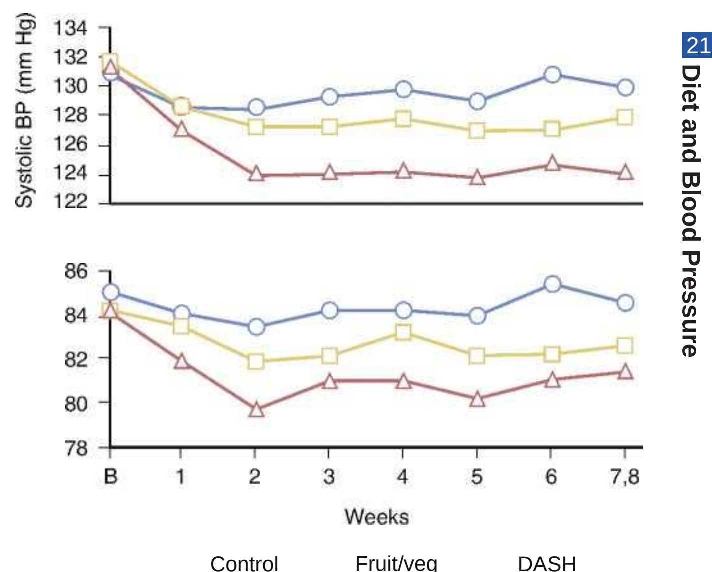


FIG. 21.6 Blood pressure (BP) by week during the dietary approach to stop hypertension (DASH) feeding study in three diets (control diet, fruits and vegetables diet, and the 'DASH diet'. *(Adapted with permission from Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group.* N Engl J Med. *1997;336:1117-1124).*

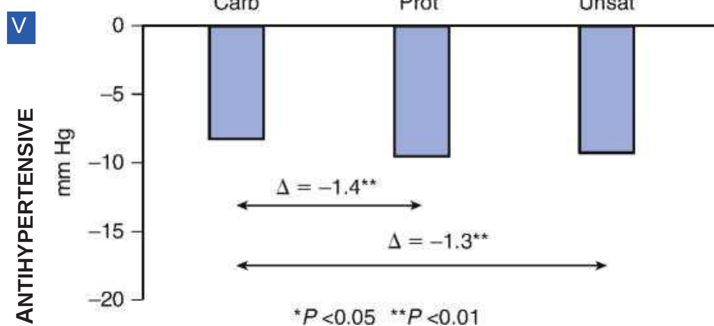
dietă vegetariană au TA mult mai scăzută decât nevegetarienii. Unele dintre cele mai scăzute BP observate în țările industrializate au fost documentate la vegetarieni stricti care trăiesc în Massachusetts. Vegetarienii pot experimenta, de asemenea, o creștere mai lentă, legată de vârstă, a TA.

Mai multe aspecte ale unui stil de viață vegetarian ar putea afecta TA. Acești factori de stil de viață includ factori non-dietetici (de exemplu, activitatea fizică), factori de risc alimentar stabiliți (de exemplu, sodiu, potasiu, greutate, alcool) și alte aspecte ale unei diete vegetariene (de exemplu, bogată în fibre, fără carne). Într-o măsură limitată, studiile observaționale au controlat determinanții dietetici bine stabiliți ai TA. De exemplu, într-un studiu al adventiștilor de ziua a șaptea, analizele au fost ajustate pentru greutate, dar nu pentru aportul alimentar de sodiu sau potasiu. [53] Într-o meta-analiză recentă a 7 studii și 32 de studii de cohortă, dietele vegetariene au fost asociate cu TA sistolică mai scăzută (diferența medie netă de -6,9 mm Hg) și TA diastolică (diferența medie netă de -4,7 mm Hg) în comparație cu dietele omnivore. [54]

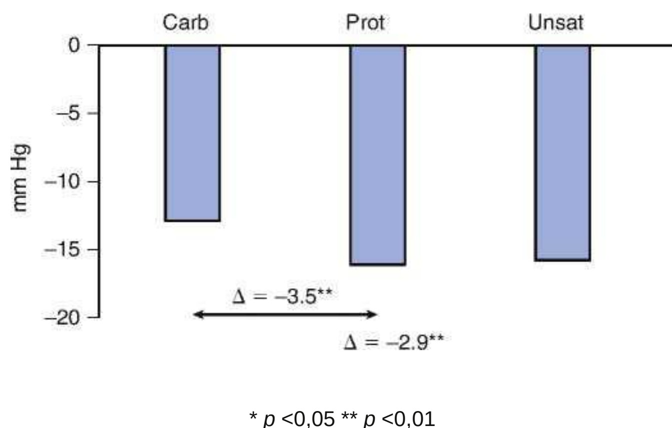
Abordări dietetice pentru a opri dieta hipertensiunii arteriale

Studiul DASH a fost un studiu de hrănire randomizat care a testat efectele a trei diete asupra TA. [46] Cea mai eficientă dietă, numită acum dieta DASH, punea accent pe fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi; au inclus cereale integrale, păsări de curte, pește și nuci; și a fost redus în grăsimi, carne roșie, dulciuri și băuturi care conțin zahăr. Era bogat în potasiu, magneziu, calciu și fibre și era redus în grăsimi totale, grăsimi saturate și colesterol; a fost, de asemenea, ușor crescută în proteine. Dintre toți participanții, dieta DASH a scăzut semnificativ TA cu o medie de 5,5/3,0 mm Hg, fiecare net de control. Efectele dietelor de scădere a TA au fost rapide, apărând în numai 2 săptămâni (vezi Fig. 21.6) .

În analizele de subgrup, [46] dieta DASH a scăzut semnificativ TA în toate subgrupurile majore (bărbați, femei, afro-americani, non-afro-americani, hipertensivi și non-hipertensivi). Cu toate acestea, efectele dietei DASH la participanții afro-americani au fost izbitoare (reduceri medii nete ale TA de 6,9/3,7 mm Hg) și au fost semnificativ mai mari decât reducerile corespunzătoare la participanții albi (reduceri nete ale TA de 3,3/2,4 mm Hg). Efectele la persoanele hipertensive (reduceri nete ale TA de 11,6/5,3 mm Hg) au evident clinic



A. Toți Participanții



* p <0,05 ** p <0,01

B. Participanți hipertensivi

SMOCHIN. 21.7 Efectele a trei modele alimentare sănătoase testate în studiul de hrănire OmniHeart asupra tensiunii arteriale sistolice [Carb (similar cu abordarea dietetică pentru oprirea dietei hipertensiunii), Prot (bogat în proteine, aproximativ jumătate din surse vegetale), Unsat (bogat în grăsimi mononesaturate)] la toți participanții (A) și la participanții hipertensivi (B). *(Retipărit cu permisiunea de la Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Abordări dietetice pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii.* Hipertensiune. *2006;47:296-308).*

semnificație. Efectele corespunzătoare la persoanele nehipertensive (3,5/2,2 mm Hg) au o importanță majoră pentru sănătatea publică (vezi Fig. 21.1) . Într-un studiu ulterior care a înrolat o populație similară, [22] dieta DASH a scăzut semnificativ TA la fiecare dintre cele trei niveluri de sodiu (vezi Fig. 21.4), iar combinația dietei DASH cu reducerea sodiului a dus la cel mai scăzut nivel al TA.

Problema dacă modificarea conținutului de macronutrienți ar putea îmbunătăți dieta DASH a fost testată într-un al treilea studiu, OmniHeart. [55] Acest studiu de hrănire a testat 3 variante ale dietelor DASH (o dietă bogată în carbohidrați [58% din caloriile totale] și similară cu dieta DASH originală, o a doua bogată în proteine [aproximativ jumătate din surse vegetale] și o a treia dietă bogată în grăsimi nesaturate [predominant grăsimi mononesaturate]). În mai multe privințe, fiecare dietă a fost similară cu dieta DASH originală; fiecare a fost redus în grăsimi saturate, colesterol și sodiu și bogat în fructe, legume, fibre și potasiu la nivelurile recomandate. Deși fiecare dietă a scăzut TA sistolică (vezi Fig. 21.7), înlocuirea unora dintre carbohidrați (aproximativ 10% din kcal totale) fie cu proteine (aproximativ jumătate din surse vegetale), fie cu grăsimi nesaturate (în mare parte grăsimi mononesaturate) a scăzut și mai mult TA.

Speculațiile despre componentele eficiente ale dietelor în stil DASH au fost considerabile. Dieta care punea accentul pe fructe și legume a dus la reduceri ale TA care au reprezentat aproximativ jumătate din efectul total al dietei DASH (vezi Fig. 21.6). Fructele și legumele sunt bogate în potasiu, magneziu, fibre și mulți alți nutrienți. Dintre acești nutrienți, potasiul este

cel mai bine stabilit pentru a scădea TA, în special la hipertensivi și la afro-americani. Având în vedere reducerea suplimentară a TA din dieta DASH dincolo de cea a dietei cu fructe și legume, alte aspecte ale dietei DASH au scăzut și mai mult TA. În comparație cu dieta cu fructe și legume, dieta DASH a avut mai multe legume, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi și pește și a fost mai scăzută în carne roșie, zahăr și carbohidrați rafinați.

Dieta DASH este sigură și se aplică pe scară largă populației generale. Cu toate acestea, din cauza conținutului relativ ridicat de potasiu, fosfor și proteine, această dietă nu este recomandată - persoanelor cu IRC avansat. [50]

Dietele mediteraneene

Dieta mediteraneană este un termen descriptiv general aplicat dietelor consumate în mai multe regiuni din apropierea Mării Mediterane. De obicei, aceste diete sunt bogate în alimente vegetale (fructe, legume , pâine, alte forme de cereale, cartofi, fasole, nuci și semințe). Fructele sunt desertul tipic zilnic, iar uleiul de măsline este principala sursă de grăsime. Produsele lactate (în mare parte brânză și iaurt), peștele și carnea de pasăre sunt consumate în cantități mici până la moderate, de la zero până la patru ouă consumate săptămânal, carnea roșie consumată în cantități mici, iar vinul este consumat în cantități mici până la moderate, de obicei la mese. Această dietă este săracă în grăsimi saturate (≤ 7% până la 8% din energie), dar moderată până la mare în grăsimi totale, variind de la mai puțin de 25% până la mai mult de 40% din energie. O astfel de dietă este similară cu dieta în stil DASH, denumită UNSAT, testată în studiul OmniHeart. [55]

În studiile observaționale, dietele mediteraneene sunt asociate cu un risc redus de boli CV și alte afecțiuni degenerative. [56] Într-un studiu major, PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), sfatul de a consuma o dietă mediteraneană cuplată cu alimente suplimentare (fie ulei de măsline extravirgin sau amestecuri de nuci) a redus riscul de boli CV, în special de accident vascular cerebral, un rezultat care reflectă în mare măsură TA. [57] Totuși, efectele unei diete în stil mediteranean asupra TA par a fi modeste, adică reduceri nete ale TA sistolice și diastolice mai mici de 2 mm Hg, într-o meta-analiză a 6 studii. [58]

FACTORI DIETICI CU EFECTE LIMITATE SAU NECERTE

Suplimente cu ulei de pește

Câteva studii predominant mici și meta-analizele acestor studii au documentat că suplimentele cu acizi grași polinesaturați omega-3 cu doze mari (denumite în mod obișnuit „ulei de pește") pot reduce TA la persoanele hipertensive. [59] La persoanele nehipertensive, reducerile TA tind să fie mici sau nesemnificative. În unele analize, efectele par să fie dependente de doză, reducerea tensiunii arteriale având loc la doze relativ mari de ulei de pește, și anume, 3 grame pe zi sau mai mult. La persoanele hipertensive, reducerea medie a TA a fost de 2,6/1,5 mm Hg. Efectele secundare, inclusiv un gust de pește și eructații, sunt frecvente. Având în vedere aceste efecte secundare și doza mare necesară pentru scăderea tensiunii arteriale, suplimentele cu ulei de pește nu pot fi recomandate în mod obișnuit pentru scăderea tensiunii arteriale.

Fibră

Fibrele constau din componentele indigeste ale alimentelor de la plante. Dovezile din studiile observaționale și mai multe studii sugerează că aportul crescut de fibre poate reduce TA. Au fost efectuate peste 20 de studii de suplimentare cu fibre. Majoritatea nu au avut BP ca rezultat principal și mulți au avut o intervenție multicomponentă. De asemenea, diferențele de definire și clasificare a fibrelor au complicat interpretarea rezultatelor studiului. Două meta-analize au estimat impactul suplimentelor de fibre asupra TA, [60,61] și ambele au observat reduceri nete ale TA sistolică și diastolică mai mici de 2 mm Hg, adesea nesemnificative. În general, datele sunt insuficiente pentru a recomanda fibre suplimentare sau un aport crescut de fibre alimentare numai pentru a scădea TA.

Calciu și magneziu

Dovezile că aportul crescut de calciu ar putea scădea TA provine dintr-o varietate de surse, inclusiv studii pe animale , studii observaționale, studii și meta-analize. Într-o meta-analiză din 1995 a 23 de studii observaționale, Cappuccio și colab. a observat o asociere inversă între aportul de calciu alimentar și TA. [62] Cu toate acestea, dimensiunea efectului a fost relativ mică și au existat dovezi de părtinire a publicării și eterogenitate între studii. Meta-analizele ulterioare ale studiilor randomizate au documentat reduceri modeste ale TA de 0,9 până la 1,4/0,2 până la 0,8 mm Hg de la suplimentarea cu calciu (400 până la 2000 mg/zi). [63] Nivelul aportului alimentar de calciu poate afecta răspunsul presor la sodiu. În trei studii mici, suplimentarea cu calciu a atenuat efectele unui aport ridicat de sodiu asupra TA.

Dovezile care implică magneziul ca un determinant major al TA sunt inconsistente. În studiile observaționale, adesea transversale , o constatare comună este o asociere inversă între magneziul alimentar și TA, o relație observată într-o analiză comună a 29 de studii observaționale. Cu toate acestea, într-o meta- analiza a 20 de studii clinice randomizate, nu a existat un efect clar al aportului crescut de magneziu asupra TA. [64]

În general, dovezile sunt insuficiente pentru a recomanda fie suplimente de calciu, fie magneziu pentru a scădea TA.

Aportul de grăsimi, altele decât acizii grași polinesaturați n-3

Grăsimile totale includ grăsimi saturate, grăsimi polinesaturate omega-3, grăsimi polinesaturate omega-6 și grăsimi mononesaturate. Studiile timpurii s-au concentrat asupra efectelor aportului total de grăsimi asupra TA. Cu toate acestea, există o bază biologică plauzibilă pentru a ipoteza că anumite tipuri de grăsimi (de exemplu, grăsimile polinesaturate omega-3) ar putea scădea TA și că alte tipuri de grăsimi (de exemplu, grăsimile saturate) o pot crește.

Grasimi saturate

Mai multe studii observaționale și câteva studii au evaluat efectele grăsimilor saturate asupra TA. În marea majoritate, inclusiv două studii prospective observaționale, Studiul de sănătate a asistentelor și Studiul de urmărire a profesioniștilor din sănătate, aportul de grăsimi saturate nu a fost asociat cu hipertensiune incidentă . În puținele studii clinice disponibile, intervențiile dietetice concentrate pe reducerea grăsimilor saturate nu au avut niciun efect asupra TA. Deoarece cele mai multe studii au testat diete care au fost simultan reduse în grăsimi saturate și crescute în grăsimi polinesaturate, absența unui efect BP sugerează, de asemenea, că nu există niciun beneficiu din grăsimile polinesaturate.

Aportul de grăsimi polinesaturate Omega-6

Aportul alimentar de grăsimi polinesaturate omega-6 (în principal - acidul lin oleic în dietele occidentale) are un efect redus sau deloc asupra TA. Într-o prezentare generală a studiilor transversale care au corelat TA cu nivelurile din țesut sau din sânge ale grăsimilor polinesaturate cu omega-6, nu a existat o relație aparentă. Studiile observaționale prospective și studiile clinice au fost, de asemenea, lipsite de sprijin.

Aportul de grăsimi mononesaturate

Deși primele studii nu au susținut o relație între grăsimile mononesaturate și TA, studiile ulterioare au arătat că dietele bogate în grăsimi mononesaturate scad moderat TA. [65] Cu toate acestea, o creștere a grăsimilor mononesaturate este în mod obișnuit legată de o reducere a cantității de carbohidrați consumate, potențial cu o schimbare și a tipului de carbohidrați. [66] Prin urmare, rămâne neclar dacă efectele aportului crescut de grăsimi mononesaturate reflectă o creștere a acestui nutrient și/sau o scădere a aportului de carbohidrați sau modificarea tipului de carbohidrați , per se.

Carbohidrați

Atât cantitatea, cât și tipul de carbohidrați pot afecta TA, dar dovezile sunt incerte. La nivel mondial, multe populații care consumă diete bogate în carbohidrați și cu conținut scăzut de grăsimi au niveluri scăzute de TA în comparație cu țările occidentale. Cu toate acestea, rezultatele studiilor observaționale au fost inconsecvente. În studiile timpurii mici, creșterea carbohidraților prin reducerea grăsimii totale, de obicei, nu a redus TA. În studiul de hrănire OmniHeart, înlocuirea parțială a carbohidraților de mașină fie cu proteine (aproximativ jumătate din surse vegetale) fie cu grăsimi mononesaturate a scăzut TA. [55] Într-un studiu ulterior, o dietă cu indice glicemic ridicat în comparație cu o dietă cu indice glicemic scăzut nu a avut un efect semnificativ asupra TA. [67]

Un corp de dovezi emergente, dar neconcludente, sugerează că aportul crescut de zaharuri adăugate ar putea crește TA. Studiile includ studii pe animale în care șobolanii sunt hrăniți cu doze mari de fructoză , studii de ingestie acută în care oamenii sunt hrăniți cu doze mari de diferite zaharuri și, mai recent, studii epidemiologice. În studiile transversale, aportul mai mare de băuturi îndulcite cu zahăr a fost asociat cu TA crescută la adolescenți. În studiile observaționale prospective, consumul a mai mult de o băutură răcoritoare pe zi a crescut semnificativ șansele de a dezvolta TA ridicată. [68] În analizele post-hoc ale unui studiu finalizat, a existat o asociere directă între reducerile consumului de băuturi îndulcite cu zahăr cu reducerile TA. [69] Cu toate acestea, rezultatele studiilor randomizate pe oameni sunt inconsecvente. [70] În general, sunt necesare cercetări suplimentare înainte de a face recomandări cu privire la cantitatea și tipul de carbohidrați ca mijloc de a scădea TA.

Colesterolul

Puține studii au examinat efectele BP ale colesterolului alimentar . În analizele observaționale ale Trialului de Intervenție cu Factori de Risc Multiple, au existat relații semnificative, directe între aportul de colesterol (mg/zi) și TA sistolice și diastolică. Scorul Keys a fost, de asemenea, asociat cu TA diastolică, dar nu și cu TA sistolică. În analizele longitudinale din Studiul Western Electric, au existat relații pozitive semnificative de modificare a TA sistolică pe parcursul a 8 ani cu colesterolul alimentar, precum și scorul Keys. [60] În ciuda acestor rapoarte, lipsa de dovezi exclude orice concluzie fermă despre o relație între colesterolul alimentar și TA.

Aportul de proteine

Un corp extins și, în general, consistent de dovezi din studii observaționale a documentat asocieri inverse între TA și aportul de proteine, în special proteinele din plante. Două studii observaționale majore, Studiul Internațional asupra Macronutrienților și Tensiunii arteriale (INTERMAP) și Studiul Chicago Western Electric, au documentat relații inverse semnificative între aportul de proteine și TA. [71,72] În aceste studii, proteinele din surse vegetale au fost asociate cu BP mai scăzută, în timp ce proteinele din surse animale nu au avut un efect semnificativ.

Spre deosebire de volumul mare de dovezi din studiile observaționale, puține studii au examinat efectele aportului crescut de proteine asupra TA. Două studii au documentat că aportul crescut de proteine din suplimente de soia poate reduce TA. Într-un studiu, proteina suplimentară din soia (total de 25% proteine kcal , 12,5% din soia) a scăzut TA medie pe 24 de ore cu 5,9/2,6 mm Hg la persoanele hipertensive. Într-un studiu amplu efectuat în Republica Populară Chineză, proteinele suplimentare din soia, care au crescut aportul total de proteine de la 12% la 16% kcal, a scăzut TA medie cu 4,3/2,7 mm Hg, fără un grup de control care a primit suplimente de carbohidrați. O meta-analiză a 40 de studii a documentat că suplimentarea dietei cu proteine, în comparație cu carbohidrați, a scăzut semnificativ TA sistolică cu 1,8 mm Hg și TA diastolică cu 1,2 mm Hg, fără nicio diferență în efectele proteinelor animale și vegetale. [73]



În total, studiile clinice și studiile observaționale susțin ipoteza că un aport crescut de proteine din plante poate scădea TA. Cu toate acestea, sunt necesare dovezi suplimentare înainte de a putea fi făcute recomandări.

Vitamina C

Studiile de laborator, studiile de epuizare-repleție și studiile observaționale sugerează că aportul crescut de vitamina C și nivelurile mai ridicate de vitamina C sunt asociate cu o tensiune arterială mai scăzută. Un număr mare de studii randomizate, adesea cu eșantioane mici, au testat dacă suplimentele de vitamina C scad sau nu TA. O meta-analiză din 2012 a acestor studii a sugerat că suplimentarea dietei cu vitamina C ar putea scădea TA. [74] În acest moment, rămâne neclar dacă un aport crescut sau suplimentarea dietei cu vitamina C scade TA.

INTERACȚIUNI GENE-DIETA

Un corp substanțial și tot mai mare de dovezi a documentat că factorii genetici afectează nivelul TA și răspunsul TA la modificările dietetice. Majoritatea cercetărilor disponibile s-au concentrat pe factorii genetici care influențează răspunsul TA la aportul de sodiu alimentar. Au fost identificate mai multe genotipuri care afectează TA și cele mai multe influențează axa renină-angiotensin-aldosteron sau manipularea renală a sodiului. Într-o linie de cercetare care s-a concentrat pe bolile mendeliane asociate fie cu TA ridicată, fie cu BP, au fost identificate șase gene asociate cu TA mai mare și opt gene asociate cu TA mai scăzută. [75] De o importanță considerabilă este faptul că fiecare dintre aceste gene reglează manipularea renală a sodiului; mutațiile care cresc reabsorbția netă a clorurii de sodiu cresc BP, în timp ce mutațiile care scad reabsorbția clorurii de sodiu reduc BP.

Câteva studii au examinat efectele interactive ale unor genotipuri specifice și răspunsul TA la modificările dietetice. În trei studii, variația genetică a genei angiotensinogenului a modificat răspunsul TA la modificările aportului de sodiu la albi, [23.] și răspunsurile BP la modificarea greutății și dieta DASH. [76] Polimorfismul genei α -adducinei pare să afecteze, de asemenea, răspunsul BP la clorura de sodiu. [77] În cele din urmă, polimorfismul de inserție-deleție a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE I/D) poate afecta, de asemenea, răspunsul TA la modificarea greutății. [78]

EFECTELE MODIFICĂRILOR MULTIPLE DIETICE

În ciuda potențialului de reduceri mari ale TA de la implementarea simultană a mai multor modificări dietetice, puține studii au examinat efectele combinate ale intervențiilor cu mai multe componente . În general, studiile de intervenție multicomponentă au documentat subaditivitatea, adică efectul BP al intervențiilor cu două sau mai multe componente este mai mic decât suma reducerilor BP din intervențiile care implementează fiecare componentă singură. În ciuda subaditivității, efectele BP ale intervențiilor multicomponente sunt adesea mari și relevante clinic. Un studiu mic, dar bine controlat, a testat efectele unui program cuprinzător de exerciții supravegheate cu furnizarea de mese pregătite pentru a obține pierderea în greutate, reducerea sodiului și dieta DASH; participanții au fost adulți hipertensivi tratați cu medicamente. Programul a scăzut substanțial TA ambulatorie în timpul zilei cu 12,1/6,6 mm Hg, fără control. [79] Ulterior, un studiu de intervenție comportamentală, PREMIER, a testat efectele recomandărilor majore ale stilului de viață (scăderea în greutate, reducerea sodiului, creșterea activității fizice și dieta DASH). [80] La nehipertensivi, scăderile medii ale TA au fost de 9,2/5,8 mm Hg (3,1/2,0 mm Hg, net de control). La persoanele hipertensive, dintre care niciunul nu era sub medicație, reducerile corespunzătoare ale TA au fost de 14,2/7,4 mm Hg (6,3/3,6 mm Hg, net de control).

INTERVENȚII COMPORTAMENTALE PENTRU A REALIZĂ MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ

Numeroase studii de intervenție comportamentală au testat efectele modificării dietei asupra TA. Mai multe teorii și modele au informat proiectarea acestor studii, inclusiv teoria cognitivă socială, tehnicile auto-aplicate de modificare a comportamentului, „autogestionarea comportamentală”, modelul de prevenire a recăderilor și modelul trans-teoretic sau în etapele schimbării. Aplicarea acestor teorii și modele conduce de obicei la o abordare comună de intervenție care pune accent pe formarea abilităților comportamentale, automonitorizare, autoreglare și interviuri motivaționale. Adesea, aceste studii au înrolat indivizi motivați, selectați în parte din cauza pregătirii lor auto-raportate de a se schimba. Mai mult, aceste studii s-au bazat pe terapeuți calificați, adesea educatori pentru sănătate sau dieteticieni. Cel puțin pentru studiile de slăbire, constatările caracteristice au ca rezultat o schimbare de succes a comportamentului pe termen scurt, de obicei 6 luni sau mai puțin, și apoi o recidivă ulterioară. Succesul limitat pe termen lung al acestor programe intensive de intervenție evidențiază importanța schimbărilor de mediu și de politică care facilitează adoptarea schimbărilor dorite ale stilului de viață în general în rândul populațiilor întregi.

POPULAȚII SPECIALE

Copii

Problema hipertensiunii arteriale începe devreme în viață, poate în uter. Numeroase studii observaționale au documentat că BP urmărește din copilărie până la vârsta adultă. [81] Prin urmare, eforturile de a reduce TA la copii și de a preveni creșterea TA legată de vârstă par prudente. Importanța eforturilor de reducere a TA la copii este evidențiată de dovezi că nivelul TA și prevalența obezității la copii și adolescenți au crescut între studiile NHANES efectuate în 1988-1994 și [1999-2000.82] Importanța reducerii sodiului la copii este evidențiată de o meta-analiză a studiilor efectuate la copii, în care intervențiile cu reducerea sodiului alimentar au scăzut TA. [83] În plus, studiile observaționale au -documentat că copiii din SUA au niveluri de TA care depășesc nivelurile de TA ale adulților de vârstă mijlocie din populațiile expuse la o dietă săracă în sodiu. [84]

În caz contrar, dovezile privind efectele factorilor dietetici asupra TA la copii sunt limitate și au limitări metodologice, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului, măsurători suboptime ale TA și contrast alimentar limitat. În consecință, efectele BP ale dietei la copii și adolescenți sunt extrapolate din studiile efectuate la adulți. Astfel de extrapolări sunt rezonabile, deoarece TA crescută este o afecțiune cronică rezultată din creșterea insidioasă a TA de-a lungul copilăriei și la vârsta adultă.

Persoane în vârstă

Strategiile alimentare ar trebui să fie deosebit de benefice pe măsură ce adulții îmbătrânesc. Creșterea TA legată de vârstă este deosebit de proeminentă la persoanele de vârstă mijlocie și mai în vârstă, iar incidența bolii CV legate de TA este deosebit de mare la persoanele în vârstă. Deși majoritatea studiilor privind dieta-BP au fost efectuate la persoane de vârstă mijlocie, mai multe au fost efectuate la persoane mai în vârstă. Alte studii au prezentat rezultate stratificate în funcție de vârstă. Apar mai multe constatări importante. În primul rând, dovezile sunt remarcabil de consistente că persoanele în vârstă pot face și susține schimbări în alimentație, în special reducerea sodiului alimentar și pierderea în greutate. [85] În al doilea rând, reducerea TA din intervențiile dietetice este mai mare la persoanele în vârstă în comparație cu persoanele de vârstă mijlocie. [24] În al treilea rând, din cauza riscului atribuibil ridicat asociat cu TA crescută la vârstnici, efectele benefice ale modificărilor dietei asupra TA ar trebui să reducă în mod substanțial riscul CV.

afro-americani

În comparație cu albii, afro-americanii au TA mai mare și prezintă un risc mai mare de complicații legate de TA, în special de accident vascular cerebral și boli de rinichi. După cum sa documentat anterior, în studiile de eficacitate bine controlate, afro-americanii obțin o reducere mai mare a TA decât albii din mai multe terapii nonfarmacologice, în special, reducerea sodiului, aportul crescut de potasiu și dieta DASH. Beneficiile potențiale ale modificării acestor factori dietetici sunt amplificate deoarece datele sondajului indică faptul că, în medie, afro-americanii consumă niveluri ridicate de sodiu, în timp ce aportul lor de potasiu, în medie, este mai mic decât cel al albilor. [49] În acest context, beneficiile potențiale ale schimbării dietei sunt substanțiale și ar trebui să ofere un mijloc de reducere a disparităților rasiale în BP și complicațiile sale CV și renale. [86]

Furnizorii de servicii medicale

Cabinetul clinicianului poate fi un cadru puternic pentru a susține și a realiza schimbarea stilului de viață. Prin sfaturi și prin exemplu, medicii pot avea o influență puternică asupra dorinței pacienților lor de a schimba stilul de viață. Deși consilierea comportamentală depășește de obicei domeniul de aplicare al multor practici de birou , evaluările simple și furnizarea de sfaturi sunt de obicei fezabile (de exemplu, calculul indicelui de masă corporală). Succesul încercărilor efectuate de medic, bazate pe cabinet, de a realiza schimbări în stilul de viață, depinde de mai mulți factori, inclusiv de abilitățile medicului și ale personalului, resursele disponibile, structura organizațională a cabinetului și disponibilitatea algoritmilor care încorporează resursele disponibile la nivel local. Centrul pentru Servicii Medicare și Medicaid (CMS) a decis recent să acopere terapia comportamentală intensivă pentru intervențiile de control al greutății furnizate în mediul de îngrijire primară; cu toate acestea, datele disponibile sunt mai convingătoare pentru intervențiile efectuate de nemedici în alte locuri decât cabinetul medical. [87]

Eforturile individualizate, dirijate de medic, ar trebui ghidate, în mare parte, de dorința pacientului de a adopta schimbări în stilul de viață. Pacienții motivați trebuie îndrumați către un dietetician calificat, un educator în sănătate sau un program de schimbare a comportamentului, deoarece succesul în studiile clinice a necesitat de obicei vizite frecvente și alte contacte. Chiar și fără asistența personalului și a programelor auxiliare, furnizorii de asistență medicală ar trebui să încurajeze în mod obișnuit modificarea stilului de viață.

REZUMAT

Un corp convingător de dovezi susține conceptul că mai mulți factori dietetici afectează TA. Modificările dietetice care scad efectiv TA sunt scăderea în greutate, aportul redus de sodiu, aportul crescut de potasiu, moderarea consumului de alcool (în rândul celor care beau) și modelele alimentare în stil DASH și vegetariene. Alți factori dietetici pot afecta, de asemenea, TA, dar efectele sunt mici și/sau dovezile sunt incerte.

Având în vedere creșterea nivelului de TA la copii și adulți și a epidemiei continue de boli cardiovasculare și renale legate de TA , sunt justificate eforturi de reducere a TA atât la persoanele nehipertensive, cât și la persoanele hipertensive. Astfel de eforturi vor necesita indivizii să schimbe comportamentul, iar societatea să facă schimbări de mediu care să încurajeze astfel de schimbări. Provocarea pentru furnizorii de servicii medicale, cercetători, oficiali guvernamentali și publicul larg este dezvoltarea și implementarea unor strategii clinice și de sănătate publică eficiente care duc la schimbări susținute în alimentație în rândul indivizilor și, mai larg, în rândul populațiilor.

Referințe

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Povara globală a hipertensiunii arteriale: analiza datelor la nivel mondial. *Lancet* . 2005;365:217-223.
2. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hipertensiune în rândul adulților din Statele Unite: Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, 2011-2012. *Rezumat de date NCHS* . 2013:1-8.
3. Whelton PK. Evazivitatea controlului hipertensiunii arteriale la nivel de populație. *Annu Rev Sănătate Publică* . 2015;36:109-130.
4. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Riscul rezidual pe durata vieții pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale la femei și bărbați de vârstă mijlocie: Studiul Framingham Heart. *JAMA* . 2002;287:1003-1010.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003:1206-52.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* . 2002;360:1903-1913.
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impactul hipertensiunii arteriale normale asupra riscului de boli cardiovasculare. *N Engl J Med* . 2001;345:1291-1297.
8. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Povara globală a bolilor legate de tensiunea arterială, 2001. *Lancet* . 2008;371:1513-1518.
9. Stamler R. Implicații ale studiului INTERSALT. *Hipertensiune arterială* . 1991;17(1 Suppl):I16-120.
10. Sacks FM, Campos H. Terapia dietetică în hipertensiune arterială. *N Engl J Med* . 2010;362:2102-2112.
11. Appel LJ, Giles TD, Black HR și colab. Document de poziție ASH: abordări dietetice pentru scăderea tensiunii arteriale. *J Am Soc Hypertens* . 2010;4:79-89.
12. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Abordări dietetice pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Hipertensiune arterială* . 2006;47:296-308.
13. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalența obezității la copii și adulți în Statele Unite, 2011-2012. *JAMA* . 2014;311:806-814.
14. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influența scăderii în greutate asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:878-884.
15. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Scădere în greutate pe termen lung și modificări ale tensiunii arteriale: rezultatele studiilor de prevenire a hipertensiunii, faza II. *Ann Intern Med* . 2001;134:1-11.
16. Aripa RR. Efectele pe termen lung ale unei intervenții privind stilul de viață asupra greutății și a factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat de tip 2: rezultatele pe patru ani ale studiului Look AHEAD. *Arch Intern Med* . 2010;170:1566-1575.
17. Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ și colab. Comparația strategiilor pentru susținerea pierderii în greutate: studiul controlat randomizat pentru menținerea pierderii în greutate. *JAMA* . 2008;299:1139-1148.
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu intervenție în stilul de viață sau metformină. *N Engl J Med* . 2002;346:393-403.
19. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Scădere în greutate pe termen lung și modificări ale tensiunii arteriale: rezultatele studiilor de prevenire a hipertensiunii, faza II. *Ann Intern Med* . 2001;134:1-11.
20. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Consumul global de sodiu și decesul din cauze cardiovasculare. *N Engl J Med* . 2014;371:624-634.
21. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Efectele reducerii sodiului alimentar asupra tensiunii arteriale la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă: rezultate dintr-un studiu randomizat. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:475-481.
22. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și ale dietei DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. *N Engl J Med* . 2001;344:3-10.
23. Johnson AG, Nguyen TV, Davis D. Tensiunea arterială este legată de aportul de sare și modulată de gena angiotensinogenului la subiecții vârstnici normotensivi și hipertensivi. *J Hipertens* . 2001;19:1053-1060.
24. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Efectele dietei și ale aportului de sodiu asupra tensiunii arteriale: analiza de subgrup a studiului DASH-sodiu. *Ann Intern Med* . 2001;135:1019-1028.
25. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM și colab. O analiză suplimentară de subgrup a efectelor dietei DASH și a trei niveluri de sodiu din alimentație asupra tensiunii arteriale: rezultatele studiului DASH-Sodium. *Am J Cardiol* . 2004;94:222-227.
26. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Efectele consumului redus de sodiu asupra controlului hipertensiunii arteriale la persoanele în vârstă: rezultate din Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* . 2001;161:685-693.
27. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Efectele pe termen lung ale reducerii sodiului alimentar asupra rezultatelor bolilor cardiovasculare: urmărirea observațională a studiilor de prevenire a hipertensiunii arteriale (TOHP). *BMJ* . 2007;334:885-888.
28. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Excreția urinară de sodiu și potasiu, mortalitate și evenimente cardiovasculare. *N Engl J Med* . 2014;371:612-623.
29. Cobb LK, Anderson CA, Elliott P, et al. Probleme metodologice în studiile de cohortă care leagă aportul de sodiu cu rezultatele bolilor cardiovasculare: un aviz științific de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2014;129:1173-1186.
30. Chang HY, Hu YW, Yue CS și colab. Efectul sării îmbogățite cu potasiu asupra mortalității cardiovasculare și a cheltuielilor medicale ale bărbaților în vârstă. *Am J Clin Nutr* . 2006;83:1289-96.
31. El FJ, MacGregor GA. Reducerea sării scade riscul cardiovascular: meta-analiză a studiilor rezultate. *Lancet* . 2011;378:380-382.
32. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Aportul de sare, accident vascular cerebral și boli cardiovasculare: meta-analiză a studiilor prospective. *BMJ* . 2009;339:b4567.
33. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, et al. Răspunsurile individuale ale tensiunii arteriale la modificările aportului de sare: rezultate din studiul DASH-Sodium. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:459-467.
34. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importanța sistemului reninic pentru determinarea scăderii tensiunii arteriale cu restricție acută de sare la albii hipertensivi și normotensivi. *Hipertensiune arterială* . 2001;38:321-325.
35. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Leziunea renală dobândită subtilă ca mecanism de hipertensiune sensibilă la sare. *N Engl J Med* . 2002;346:913-923.
36. Frohlich ED. Enigma de sare: o ipoteză. *Hipertensiune arterială* . 2007;50:161-166.
37. El FJ, MacGregor GA. Efectul reducerii modeste de sare asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor randomizate. Implicații pentru sănătatea publică. *J Hum Hipertens* . 2002;16:761-770.
38. Harsha DW, Sacks FM, Obarzanek E și colab. Efectul aportului alimentar de sodiu asupra lipidelor din sânge: rezultate din studiul DASH-sodiu. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:393-398.
39. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD și colab. Rezultate de sănătate asociate cu diferite terapii antihipertensive utilizate ca agenți de primă linie: o meta-analiză de rețea. *JAMA* . 2003;289:2534-2544.
40. Aplicarea recomandărilor de aport mai scăzut de sodiu la adulți—Statele Unite, 1999 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2009;58:281-283.
41. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Definirea și stabilirea obiectivelor naționale pentru - promovarea sănătății cardiovasculare și reducerea bolilor: obiectivul strategic de impact al Asociației Americane a Inimii până în 2020 și mai departe. *Circulația* . 2010;121:586-613.
42. Havas S, Dickinson BD, Wilson M. Nevoia urgentă de a reduce consumul de sodiu. *JAMA* . 2007;298:1439-1441.
43. Comitetul pentru Strategii pentru Reducerea Aportului de Sodiu al Institutului de Medicină (SUA), Henney JE, Taylor CL, Boon CS. Strategii de reducere a aportului de sodiu în Statele Unite. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
44. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Răspunsul tensiunii arteriale la modificările aportului de sodiu și potasiu: o analiză de metaregresie a studiilor randomizate. *J Hum Hipertens* . 2003;17:471-480.

45. Naismith DJ, Braschi A. Efectul suplimentării cu doze mici de potasiu asupra tensiunii arteriale la voluntari aparent sănătoşi. *Br J Nutr* . 2003;90:53-60.
46. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Grupul de cercetare colaborativă DASH. *N Engl J Med* . 1997;336:1117-1124.
47. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Efectele consumului de fructe și legume asupra concentrațiilor de antioxidanți în plasmă și a tensiunii arteriale: un studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2002;359:1969-1974.
48. Morris RC, Jr., Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Sensibilitate la sare normotensive : efectele rasei și potasiul dietetic. *Hipertensiune arterială* . 1999;33:18-23.
49. Institutul de Medicină (SUA). Panel privind aporturile de referință dietetice pentru electroliți și apă. DRI, aportul alimentar de referință pentru apă, potasiu, sodiu, clorură și sulfat. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
50. Ghidurile de practică clinică K/DOQI privind hipertensiunea arterială și agenții antihipertensivi în boala cronică de rinichi. *Am J Rinichi Dis* . 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
51. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Efectele reducerii alcoolului asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Hipertensiune arterială* . 2001;38:1112-1117.
52. Okubo Y, Miyamoto T, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. Consumul de alcool și tensiunea arterială la bărbații japonezi. *Alcoolul* . 2001;23:149-156.
53. Armstrong B, van Merwyk AJ, Coates H. Tensiunea arterială la vegetarienii adventiști de ziua a șaptea . *Am J Epidemiol* . 1977;105:444-449.
54. Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, et al. Dietele vegetariene și tensiunea arterială: o metaanaliza . *JAMA Intern Med* . 2014;174:577-587.
55. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Efectele aportului de proteine, grăsimi mononesaturate și carbohidrați asupra tensiunii arteriale și lipidelor serice: rezultatele studiului randomizat OmniHeart. *JAMA* . 2005;294:2455-2464.
56. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Acumularea de dovezi privind beneficiile aderării la dieta mediteraneană asupra sănătății: o revizuire sistematică actualizată și meta-analiză. *Am J Clin Nutr* . 2010;92:1189-1196.
57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu o dietă mediteraneană. *N Engl J Med* . 2013;368:1279-1290.
58. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analiză care compară dietele mediteraneene cu cele cu conținut scăzut de grăsimi pentru modificarea factorilor de risc cardiovascular. *Am J Med* . 2011;124:841-851.e2.
59. Campbell F, Dickinson HO, Critchley JA, Ford GA, Bradburn M. O revizuire sistematică a suplimentelor cu ulei de pește pentru prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Eur J Prev Cardiol* . 2013;20:107-120.
60. Streppel MT, Arends LR, van't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Fibrele alimentare și tensiunea arterială: o meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo. *Arch Intern Med* . 2005;165:150-156.
61. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Efectul aportului de fibre alimentare asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate. *J Hipertens* . 2005;23:475-481.
62. Cappuccio FP, Elliott P, Allender PS, Pryer J, Follman DA, Cutler JA. Asocierea epidemiologică între aportul de calciu alimentar și tensiunea arterială: o meta-analiză a datelor publicate. *Am J Epidemiol* . 1995;142:935-945.
63. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Calciul dietetic și tensiunea arterială: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. *Ann Intern Med* . 1996;124:825-831.
64. Jee SH, Miller ER, al treilea, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. Efectul suplimentării cu magneziu asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. *Sunt J hipertens* . 2002;15:691-696.
65. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Ulei de măsline și nevoie redusă de medicamente antihipertensive. *Arch Intern Med* . 2000;160:837-842.
66. Shah M, Adams-Huet B, Garg A. Efectul dietelor bogate în carbohidrați sau cu grăsimi mononesaturate cu conținut ridicat de cis asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor de intervenție. *Am J Clin Nutr* . 2007;85:1251-1256.
67. Sacks FM, Carey VJ, Anderson CA și colab. Efectele indicelui glicemic ridicat și scăzut al carbohidraților din dietă asupra factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare și a sensibilității la insulină: studiul clinic randomizat OmniCarb. *JAMA* . 2014;312:2531-2541.
68. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Consumul de băuturi răcoritoare și riscul dezvoltării factorilor de risc cardiometabolici și a sindromului metabolic la adulții de vârstă mijlocie din comunitate. *Circulația* . 2007;116:480-488.
69. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, et al. Reducerea consumului de băuturi îndulcite cu zahăr este asociată cu scăderea tensiunii arteriale: un studiu prospectiv în rândul adulților din Statele Unite. *Circulația* . 2010;121:2398-2406.
70. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Răspunsurile tensiunii arteriale la persoanele în vârstă sănătoase la băuturi carbohidrate de 50 g cu efecte glicemice diferite. *Br J Nutr* . 2004;92:335-340.
71. Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, Kesteloot H, et al. Asocierea dintre aportul de proteine și tensiunea arterială: studiul INTERMAP. *Arch Intern Med* . 2006;166:79-87.
72. Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Groenlanda P. Schimbarea tensiunii arteriale de opt ani la bărbații de vârstă mijlocie: relație cu nutrienți multipli. *Hipertensiune arterială* . 2002;39:1000-1006.
73. Rebholz CM, Friedman EE, Powers LJ, Arroyave WD, He J, Kelly TN. Aportul alimentar de proteine și tensiunea arterială: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Am J Epidemiol* . 2012;176(Suppl 7):S27-43.
74. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER, al 3-lea. Efectele suplimentării cu vitamina C asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Am J Clin Nutr* . 2012;95:1079-1088.
75. Lifton RP, Wilson FH, Choate KA, Geller DS. Sarea și tensiunea arterială: noi perspective din studiile genetice umane. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* . 2002;67:445-450.
76. Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, et al. Genotipul angiotensinogenului și răspunsul la tensiunea arterială în studiul Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). *J Hipertens* . 2001;19:1949-1956.
77. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, et al. Hipertensiune arterială cu renină scăzută, homeostazie alterată a sodiului și polimorfism alfa-aducin. *Hipertensiune arterială* . 2002;39:191-196.
78. Kostis JB, Wilson AC, Hooper WC și colab. Asocierea genotipului DD al enzimei de conversie a angiotensinei cu sensibilitatea tensiunii arteriale la pierderea în greutate. *Sunt Inima* J. 2002;144:625-629.
79. Miller ER 3rd, Erlinger TP, Young DR, et al. Rezultatele studiului privind intervenția privind dieta, exercițiile și scăderea în greutate (DEW-IT). *Hipertensiune arterială* . 2002;40:612-618.
80. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Efectele modificării complete ale stilului de viață asupra controlului tensiunii arteriale: principalele rezultate ale studiului clinic PREMIER. *JAMA* . 2003;289:2083-2093.
81. Dekkers JC, Snieder H, Van Den Oord EJ, Treiber FA. Moderatori ai dezvoltării tensiunii arteriale de la copilărie la vârsta adultă: un studiu longitudinal de 10 ani. *J Pediatr* . 2002;141:770-779.
82. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Tendințe ale tensiunii arteriale în rândul copiilor și adolescenților. *JAMA* . 2004;291:2107-2113.
83. El FJ, MacGregor GA. Importanța sării în determinarea tensiunii arteriale la copii: metaanaliza - studiilor controlate. *Hipertensiune arterială* . 2006;48:861-869.
84. Apel LJ. La punctul de vârf: realizarea reducerii sodiului la nivel de populație în Statele Unite. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:7-11.
85. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA și colab. Reducerea sodiului și pierderea în greutate în tratamentul hipertensiunii arteriale la persoanele în vârstă: un studiu controlat randomizat de intervenții nonfarmacologice la vârstnici (TONE). Grupul de cercetare colaborativă TONE. *JAMA* . 1998;279:839-846.
86. Erlinger TP, Vollmer WM, Svetkey LP, Appel LJ. Impactul potențial al reducerii tensiunii arteriale la nivelul populației nefarmacologice asupra evenimentelor de boală coronariană: beneficii pronunțate la afro-americani și hipertensivi. *Anterior Med* . 2003;37:327-333.
87. Wadden TA, Butryn ML, Hong PS, Tsai AG. Tratamentul comportamental al obezității pacienții întâlniți în instituțiile de îngrijire primară: o revizuire sistematică. *JAMA* . 2014;312:1779-1791.

22 Diuretice în hipertensiune arterială

Barry L. Carter și Michael E. Ernst



Diureticele sunt una dintre cele mai importante clase de medicamente utilizate în hipertensiune arterială. [1,2] În termeni simpliști, premisa de bază pentru utilizarea lor este că reduc volumul lichidului extracelular și cresc excreția de sodiu, ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale. Din punct de vedere istoric, gradul de eficacitate în scăderea tensiunii arteriale a fost considerat direct proporțional cu doza. Diureticele sunt folosite in hipertensiune arteriala de 60 de ani si acum sunt apreciate ca o clasa mult mai complexa de medicamente, iar rolul lor in terapie continua sa evolueze. [3-5] Orientările anterioare le-au aprobat ca terapie de primă linie, [6] întrucât cele mai recente Ghiduri pentru hipertensiune arterială din 2014 au sugerat că acestea sunt acum una dintre cele cinci clase de medicamente acceptabile ca agenți inițiali. [7] Indiferent de unde și când sunt angajați, este de acord universitar că diureticele rămân un element de bază în managementul farmacologic al hipertensiunii arteriale.

Acest capitol se va concentra inițial pe tiazide (hidroclorotiazidă - [HCTZ], indapamidă, metolazonă) și agenți tiazidici (clortalidonă), deoarece aceștia reprezintă marea majoritate a utilizării diureticelor în hipertensiunea arterială primară și sunt singurii agenți diuretici care au demonstrat eficacitatea în reducerea morbidității asociate hipertensiunii arteriale și a mortalității.

Diureticele de ansă (bumetanid, furosemid sau torsemid) au un rol mai specializat în hipertensiune arterială, în special pentru pacienții cu boală renală, rata scăzută de filtrare glomerulară sau cu tulburări edematoase însoțitoare. Diureticele care economisesc potasiu (în special spironolactona) s-au dovedit a fi eficiente pentru pacienții cu tensiune arterială rezistentă sau dificil de controlat. Acești agenți vor fi, de asemenea, discutați pe scurt în acest capitol.

FARMACOLOGIE

Tiazide și diuretice asemănătoare tiazidei

Aceste diuretice acționează în principal în interiorul tubului convo luat distal precoce pentru a reduce reabsorbția de sodiu și clor . Tiazidele și diureticele asemănătoare tiazidei trebuie secretate în tubul renal, care este redus cu insuficiență renală semnificativă. Deși o anumită activitate antihipertensivă rămâne chiar și în prezența unei insuficiențe renale semnificative, [8-10] majoritatea clinicienilor trec la diuretice de ansă atunci când rata de filtrare glomerulară (RFG) este mai mică de 20 până la 30 ml/min. [6,11] Pragul exact de RFG la care se pierde eficacitatea nu este bine studiat, iar trecerea la diuretice de ansă se bazează în mare parte pe teoria conform căreia există un efect de plafon al tiazidelor în boala cronică de rinichi (CKD), care este controlat de mai mulți factori, inclusiv livrarea redusă de substanță dizolvată filtrată și medicament la nivelul tubului distal, iar locul de acțiune a sodiului are loc doar o cantitate mică, iar locul de acțiune a sodiului are loc în cantitate mică. tubul distal chiar și în condiții normale. Clortalidona, probabil din cauza naturii sale cu acțiune prelungită, s-a dovedit a rămâne eficientă la dozele obișnuite la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată și boală cronică de rinichi și poate fi o alegere preferată în acest context. [12,13]

Tiazidele, tiazidele și diureticele de ansă (mai jos) au toate ca rezultat o depleție inițială a volumului, care apoi stimulează renina,

aldosteron, sistemul angiotensină (RAAS). Depleția de sodiu poate duce, de asemenea, la creșterea aldosteronului seric. În cazuri extreme, aceste efecte pot duce la scăderea efectului antihipertensiv și în unele cazuri la hipertensiune arterială rezistentă. Diureticele sunt mai eficiente atunci când sunt administrate mai întâi într-un regim, mai degrabă decât în al doilea rând, probabil pentru că amorsează RAAS. [14] Aceste efecte fac ca adăugarea unui blocant RAAS să fie o combinație atractivă pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale (TA). [15,16]

Hidroclorotiazida (HCTZ) este cel mai frecvent prescris diuretic tiazidic. [17] Cu toate acestea, utilizarea clortalidonei a crescut în ultimii ani în mare parte din cauza duratei mai lungi de acțiune și a dovezilor indirecte care sugerează că poate fi superioară HCTZ în reducerea morbidității cauzate de hipertensiune arterială. [18,19] Rezultate mai bune cu clortalidonă sunt plauzibile ca urmare a diferențelor în proprietățile farmacocinetice ale acestor doi agenți. [3,20] Clortalidona are o durată de acțiune mult mai lungă și este aproape de două ori mai puternică decât HCTZ (Tabelul 22.1). [3] Clortalidona este diferită de alte diuretice , deoarece se compartimentează puternic în celule roșii din sânge prin legarea de anhidraza carbonică și apoi „se scurge" încet în ser. [21] Această scurgere în spate duce la un echilibru între cantitatea de medicament legată de anhidraza carbonică din compartimentul de celule roșii din sânge și cantitatea de medicament liber disponibilă în compartimentul de plasmă. Acest efect de depozit teoretic are ca rezultat o diureză prelungită, de nivel scăzut, care își menține acțiunea antihipertensivă și atenuează perioada antinaturetică de rebound care apare atunci când nivelul plasmatic al diureticului scade sub pragul de diureză. [21,22]

Tabelul 22.1 compară farmacocinetica și farmacodinamica celor mai frecvent utilizate diuretice. Efectele antihipertensive comparative ale dozelor echivalente de clortalidonă și HCTZ au fost examinate doar recent. Ernst și colab. a comparat 50 mg de HCTZ cu 25 mg de clorta lidonă în ceea ce privește modul în care fiecare a influențat atât valorile de monitorizare a tensiunii arteriale la birou, cât și ambulatoriu de 24 de ore . În ciuda reducerilor similare ale TA clinică, monitorizarea pe 24 de ore a evidențiat o tensiune arterială semnificativ mai mică pe timp de noapte cu clortalidonă, chiar dacă doza de HCTZ a fost de două ori mai mare decât a clortalidonei. [23] Peterzan și colab. a realizat o meta-analiză și a constatat că doza estimată de bendroflumetiazid, clortalidonă sau HCTZ pentru a reduce TA sistolică cu 10 mm Hg a fost de 1,4, 8,6 și 26,4 mg, respectiv , și nu a existat nicio dovadă a unei diferențe în reducerea maximă a TA sistolice cu diferite doze mari de TA sistolice (TS). [24] Serii de potență pentru TA diastolică, potasiu seric și urat au fost similare cu cele observate pentru PAS. Datele lor sugerează că clortalidona este de trei ori mai puternică decât HCTZ. Aceste și alte date indică, de asemenea, că HCTZ ar trebui, în mod ideal, să fie administrat de două ori pe zi, comparativ cu o dată pe zi cu clortalidonă.

Agenți care economisesc potasiu

Agenții care economisesc potasiul pot fi împărțiți în cei care - antagonizează aldosteronul (spironolactonă și eplerenona) și cei independenți de aldosteron (amilorid și triamteren). Acestea din urmă fac parte din clasa blocanților canalelor de sodiu epiteliale.

TABLE 22.1 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Diuretics

DRUG	PERCENT ABSORBED	ONSET (HOURS)	PEAK (HOURS)	HALF-LIFE (HOURS)	DURATION (HOURS)	EVIDENCE-BASED DOSE[a] (MG/DAY)	NUMBER OF DOSES PER DAY[b]
Thiazide-Like							
Bendroflumethiazide	90-100	2	4	3-4	6-12	10	1
Chlorthalidone	65	2-3	2-6	45-60	48-72	12.5-25	1
Hydrochlorothiazide	65-75	2	4-6	8-15	12-16	25-50	1-2
Indapamide	90	1-2	2	15-20	24-36	1.25	1
Potassium-Sparing							
Amiloride	20	2	6-10	6-9	24	5-10	1
Eplerenone	70	1-2	2	4-6	24	25-50	1
Spironolactone	90	24-48	48-72	48-72	24-36[c]	12.5-50	1
Triamterene	>80	2-4	6-8	3	12-16	100-200	2
Loop							
Bumetanide	72-96	0.5-1	1-2	1-2	4-6	0.5-2	1-2
Furosemide	10-100	0.5-1	6-8	1.5-2	6-8	40-80	2
Torsemide	80	0.5-1	1-2	3.5	6-8	5-10	1-2

(Adapted from refs 3, 7, 23, 25, 31)
[a]Only the thiazide-like agents have been demonstrated to reduce morbidity and mortality.
[b]Daily doses for a sustained antihypertensive effect
[c]For canrenone (active metabolite)

Agenții care economisesc potasiu nu sunt monoterapii primare pentru hipertensiune arterială; cu toate acestea, acestea au fost utilizate pentru a contracara efectele risipei de potasiu și/sau creșterile de aldosteron în urma utilizării altor diuretice. Mai recent, amilorida și spironolactona s-au dovedit a fi foarte eficiente în obținerea unei tensiuni arteriale mai bune atunci când sunt combinate cu alți agenți pentru pacienții cu - tensiune arterială rezistentă sau dificil de controlat. [15,16] Acest ultim efect face ca acești agenți să fie deosebit de importanți pentru procentul mic de pacienți care nu pot atinge controlul TA în ciuda utilizării mai multor medicamente.

Toți agenții din această clasă inhibă absorbția sodiului în tubul distal și canalul colector. Odată cu reducerea ATPazei de sodiu/potasiu, secreția de potasiu este redusă. Acest efect poate duce la hiperkaliemie și poate limita în continuare utilizarea la pacienții cu funcție renală redusă și la unii cu insuficiență cardiacă. [1] Acești agenți reduc, de asemenea, excreția de calciu și magneziu.

Spironolactona are doi metaboliți activi, 7 α -tiometilspirolactonă și canrenona. Aceste metabo lites au ca rezultat un început lent de acțiune și un timp de înjumătățire foarte lung. S-a demonstrat că spironolactona provoacă reduceri impresionante ale PAS (20 până la 30 mm Hg) atunci când este combinată cu alți agenți pentru pacienții cu tensiune arterială rezistentă sau dificil de controlat. [15,16,25-27] Acest ultim efect face ca acești agenți să fie deosebit de importanți pentru un procent mic de pacienți, inclusiv afro-americani, care adesea nu pot atinge controlul TA în ciuda utilizării mai multor medicamente. [28] Un studiu randomizat, încrucișat, a evaluat spironolactona, doxazozina și bisoprololul la 335 de subiecți cu hipertensiune arterială necontrolată, în ciuda dozelor maxime de 3 medicamente. [29] Reducerea medie a TAS la domiciliu de către spironolactonă a fost semnificativ mai mare decât placebo (-8,70 mm Hg [interval de încredere 95% {CI} -9,72 până la -7,69]; $p < 0,0001$) sau în comparație cu doxazosin (-4,03 [-5,04 până la -3,02]; $p < 0,4001$) (-8,04001) sau -4001 [-5,50 până la -3,46] $p < 0,0001$). Deși nu s-a demonstrat că spironolactona reduce morbiditatea sau mortalitatea în hipertensiune arterială, a redus mortalitatea cu 30% atunci când este adăugată la terapia standard pentru pacienții cu insuficiență cardiacă (IC). [30]

Eplerenona este un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi cu o selectivitate mai mare pentru receptorii de aldosteron și mai puțin pentru receptorii de androgeni și progesteron, ceea ce duce la mai puțină ginecomastie decât cu spironolactonă. [31] Eplerenona este un diuretic slab, dar are efecte antihipertensive similare cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și blocantele canalelor de calciu (CCB). [32,33] Eplerenona sa dovedit, de asemenea, a fi eficientă pentru pacienții cu hipertensiune rezistentă. [34-36] Eplerenona a redus morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu infarct miocardic (IM) recent și disfuncție ventriculară stângă sau IC, precum și în IC sistolică și simptome ușoare. [37,38]

Finerenona este un alt antag onist al receptorilor mineralocorticoizi care este evaluat în prezent în studiile clinice. Se pare că provoacă mai puțină hiperkaliemie decât spironolactona sau eplerenona, în special la pacienții cu boală cronică de rinichi. Un studiu a evaluat finerenona în doze de 7,5, 10, 15 și 20 mg pe zi la pacienții cu diabet zaharat și albuminurie mare sau foarte mare. [39] A existat o reducere dependentă de doză a raportului albumină-creatinină în urină cu finerenonă la 90 de zile, comparativ cu valoarea inițială cu grupuri de 7,5, 10, 15 și 20 mg pe zi (7,5 mg/zi, 0,79 [IC 90%, 0,68 până la 0,91; p = [0,6%, 0,076]; până la 0,88; $p = 0,001$] ; Întreruperea rezultatului secundar ca urmare a hipercalemiei nu a fost observată în grupurile cu placebo și finerenonă 10 mg pe zi, în timp ce incidența în grupurile cu finerenonă 7,5, 15 și 20 mg pe zi a fost de 2,1%, 3,2% și, respectiv, 1,7%. Acești cercetători au ajuns la concluzia că utilizarea finerenonei la pacienții diabetici cu nefropatie, dintre care mulți au primit terapie de blocare a RAAS, a redus raportul albumină-creatinină urinară cu risc minim de hiperkaliemie.

Amilorida este secretată activ în tubul proximal și blochează excreția de sodiu. Amilorida este eliminată extensiv de rinichi și se acumulează la pacienții cu BRC și poate provoca hiperkaliemie. Dacă este necesară terapia cu amilorid la pacienții cu BRC, doza trebuie redusă sau frecvența dozării trebuie redusă. Amilorida a fost comparată cu spironolactona la negrii care aveau încă hipertensiune necontrolată în ciuda unui diuretic și blocant al canalelor de calciu. Adăugarea acestor medicamente a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice (mm Hg) care au fost, respectiv, 9,8 și 3,4 pentru amilorid ($p < 0,001$) și 4,6 ($p = 0,006$) și 1,8 pentru spironolactonă ($p = 0,07$). [28] Acești autori au concluzionat că tratamentul fie cu amilorid, fie cu spironolactonă a oferit

o reducere suplimentară a tensiunii arteriale la negrii care primesc deja terapie antihipertensivă convențională. Amilorida în monoterapie sau în combinație cu HCTZ a fost evaluată pentru a determina efectele acestora asupra potasiului seric și glucozei. [40] Acești cercetători au descoperit că dozele echipotente asupra TA ale combinației de amilorid cu hidroclorotiazidă au prevenit intoleranța la glucoză și au îmbunătățit controlul TA în comparație cu monoterapia cu oricare dintre medicamente în monoterapie.

Triamterenul este un antihipertensiv slab, deci este combinat de obicei cu HCTZ pentru a minimiza hipokaliemia și hipomagnezemia. [41] Triamterenul este metabolizat la un metabolit activ și ambele se acumulează la pacienții cu BRC. Triamterenul ar fi rareori necesar în CKD, dar dacă este utilizat, doza ar trebui redusă pentru a preveni hiperkaliemia. Triamterenul este o nefrotoxină potențială și este asociată cu formarea de cristale, nefrolitiază și nefrită interstițială. Poate provoca leziuni renale acute (AKI) atunci când este administrată împreună cu alte medicamente potențial nefrotoxice, cum ar fi agenții antiinflamatori nesteroidieni, poate ca urmare a rezistenței vasculare renale crescute și a fluxului sanguin renal redus. [41]

Diuretice de ansă

Diureticele de ansă acționează în primul rând asupra membrului ascendent al ansei lui Henle pentru a inhiba reabsorbția sodiului și a clorului. Furosemidul este din punct de vedere istoric cel mai frecvent prescris diuretic de ansă. Cu toate acestea, furosemidul are o absorbție neregulată și o biodisponibilitate imprevizibilă. [1,42] Bumetanida și torsemida au o absorbție mai previzibilă și durate mai lungi de acțiune și pot fi preferate în detrimentul furosemidului. [1]

Diureticele de ansă nu sunt o terapie primară la pacienții hipertensivi necomplicați și, prin urmare, nu au aceleași dovezi ca tiazidele în scăderea morbidității și mortalității legate de hipertensiune arterială. Diureticele de ansă sunt agenți antihipertensivi relativ slabi. [6] Baza farmacologică pentru aceasta constă în primul rând în durata lor scurtă de acțiune; atunci când nivelul sângelui scade sub pragul diuretic, determină o perioadă compensatorie de retenție de sodiu postdoză, care este un răspuns natural conceput pentru a atenua pierderea de lichid extracelular. Alte răspunsuri adaptative contribuie, dar rezultatul net limitează efectul lor antihipertensiv. Diureticele de ansă au un rol important la pacienții hipertensivi care au boală renală cronică și/sau tulburări edematoase însoțitoare, cum ar fi insuficiența cardiacă și sindromul nefrotic. În aceste situații, tiazidele pot avea o eficacitate antihipertensivă mai limitată și pot duce la diureza inadecvată a edemului subiacent. În unele situații izolate, buclele pot fi luate în considerare pentru utilizare în combinație cu o tiazidă într-o strategie terapeutică cunoscută sub numele de blocare secvențială a nefronului, dar riscurile de dezechilibre electrolitice și hipoperfuzie necesită utilizarea acestor combinații numai în circumstanțe rare.

TESTELE CLINICE

Ghidurile anterioare din SUA au sugerat că diureticele erau clasa de medicamente preferată pentru tratamentul inițial al hipertensiunii arteriale. [6] Cu toate acestea, Comitetul Național de Ghid din 2014 nu a considerat că există suficiente dovezi care să sugereze că diureticele sunt preferate și, în schimb, le-a enumerat ca una dintre cele cinci clase de medicamente preferate. [7]

Mai multe diuretice de tip tiazidic și/sau alți agenți în asociere cu diuretice au fost studiate ca terapie inițială (Tabelul 22.2) . [43-48] Este interesant de observat că din testele cu rezultate neutre sau negative, sa folosit HCTZ, [49-53] în timp ce cei cu rezultate mai favorabile au folosit clortalidonă. [20,54-58] Studiile HCTZ cu rezultate favorabile au folosit de obicei doze de 50 mg pe zi sau mai mult și s-au administrat frecvent HCTZ de două ori pe zi. Mai multe dintre studiile moderne de diuretice care stabilesc rolul terapiei diuretice în hipertensiune arterială sunt discutate mai târziu.

O constatare interesantă a fost raportată de anchetatorii care au -condus Trialul de Intervenție cu Factori de Risc Multiple (MRFIT). [20] Pacienții au fost randomizați fie la intervenție specială (SI), fie la îngrijire obișnuită (UC). Terapia inițială pentru pacienții hipertensivi din grupul SI a fost fie HCTZ, fie clortalidonă într-un interval de doze de 50 până la 100 mg, fără specificații privind frecvența dozării. De remarcat, alegerea diureticului a fost făcută local de către personalul clinicii. Studiul a urmărit 8012 bărbați timp de 6,9 ani și a găsit o tendință în favoarea grupului SI în comparație cu grupul UC, dar diferența nu a fost semnificativă statistic. [20] Cu toate acestea, la 6 ani de la începerea studiului, anchetatorii au observat că în cele nouă clinici care utilizează predominant HCTZ, rata mortalității a fost cu 44% *mai mare* în grupul SI comparativ cu grupul UC. [20] Opusul a fost adevărat în cele șase clinici care au folosit predominant clortalidonă, unde mortalitatea în grupul SI a fost mai favorabilă în comparație cu grupul UC. Ca urmare, Consiliul de monitorizare a siguranței datelor MRFIT a schimbat protocolul pentru a utiliza exclusiv clortalidonă (doza maximă zilnică de 50 mg) în grupul SI. În clinicile care au utilizat inițial HCTZ, care au avut o mortalitate cu 44% *mai mare* în grupul SI, tendința s-a inversat după modificarea protocolului și au avut apoi un risc cu 28% *mai mic* în comparație cu CU la sfârșitul studiului (p = 0,04 comparând mortalitatea prin boala coronariană [CHD] în cele două perioade de timp).

Anchetatorii MRFIT au propus mai multe explicații posibile pentru constatarea că mortalitatea a fost mai favorabilă în grupul SI la 10,5 ani, dar nu la 6,9 ani de urmărire, inclusiv: o posibilă întârziere a reducerii riscului care a necesitat o urmărire mai lungă pentru a observa efectul sau, alternativ, că modificarea protocolului de trecere la clortalidonă a produs efectul final mai favorabil al procesului observat. Studiul nostru comparativ (discutat mai jos) între HCTZ și clortalidonă care arată un control mai bun al TA pe 24 de ore cu clortalidonă poate fi o explicație pentru concluziile studiului MRFIT care a fost susținută de alți investigatori. [18,23,59]

Mai multe studii au comparat diureticele de tip tiazidic cu alte clase de medicamente, inclusiv ALLHAT, al doilea studiu național australian al presiunii arteriale (ANBP2) și studiul Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). [49,53,57] ALLHAT a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ de tratament antihipertensiv la 42418 de pacienți alocați la o clortalidonă, un inhibitor ECA (lisinopril), un CCB (amlodipină) sau un blocant alfa (doxazosin). [57] Brațul cu doxazosin a fost întrerupt devreme după 3,3 ani de urmărire, când s-au observat rate mai mari de insuficiență cardiacă în comparație cu clortalidona. După o medie de 4,9 ani de urmărire, clortalidona a fost cel puțin la fel de benefică ca și medicamentele de comparație în scăderea tensiunii arteriale și în prevenirea rezultatelor cardiovasculare (CV) și renale și a fost superioară pentru prevenirea IC (față de fiecare braț de comparație), evenimente CV combinate (față de α -blocante și inhibitori ACE) și brațele cu inhibitor α și ACE american (numai în Africa). -blocant). [57]

ANBP2 a fost un studiu deschis pe 6083 de subiecți tratați fie cu terapie pe bază de diuretice (în primul rând HCTZ), fie cu inhibitori ECA (enalapril recomandat). [49] Evenimentele cardiovasculare au fost mai scăzute în grupul ACE (risc relativ [RR], 0,89; IC 95%, 0,79 până la 1,00), dar această diferență a fost chiar la pragul de semnificație statistică (p = 0,05). Diferențele dintre acest studiu și ALLHAT au fost că acesta din urmă a avut mult mai mulți afro-americani și de 8 ori mai multe evenimente CV în comparație cu ANBP2. Deoarece ANBP2 a fost un studiu deschis cu agenți selectați de către practicieni individuali, nu este posibil să se determine dacă au fost utilizate doze de HCTZ bazate pe dovezi.

Studiul ACOMPLISH a inclus 11.462 de pacienți cu risc ridicat și a fost oprit devreme după o medie de 42 de luni de urmărire . Amlodipină/benazepril a avut un RR de 0,8 (IC 95%, 0,72 până la 0,90; p = 0,0002) pentru evenimentele cardiovasculare majore fatale și nefatale în comparație cu HCTZ/benazepril, în ciuda TA aproape identice la cabinet. Acest studiu a fost criticat deoarece compozitul

TABEL 22.2 Studii clinice selectate folosind terapia pe bază de diuretice de tip tiazidic

PROBA (ANUL PUBLICĂRII)	PROCEDE CLINICE CU REGIMURI PE BAZĂ DE HIDROCLOROTIAZIDE		
	REGIMUL [a]	POPULAȚIA	REZULTAT
Studiul Hipertensiunii din Oslo (1982) [51]	Hidroclorotiazidă (HCTZ) 50 mg/zi (36%), HCTZ 50 mg/zi + propranolol 320 mg/zi (26%), HCTZ 50 mg/zi + metildopa 1000 mg/zi (20%) sau alte medicamente (18%) în comparație cu niciun tratament	Bărbați cu vârsta cuprinsă între 40-49 de ani (406 tratați și 379 netratați); Tensiunea arterială (TA) (linie de bază): 156/97 mm Hg; Reducere de 17/10 mm Hg (tensiunea arterială sistolica/tensiunea arterială diastolică [TAS/DBP]) față de	Mai multe evenimente noncoronare la netratate ($p <$ 0,001); mai multe evenimente coronariene la tratate (14) comparativ cu netratate (3), ($p < 0{,}01$)
Grupul de lucru european pentru hipertensiunea arterială la vârstnici (EWPHBPE) (1985) [111]	HCTZ 25-50 mg + triamteren 50-100 mg; S-ar putea adăuga metildopa 500-2000 mg, comparativ cu placebo	840 pacienți peste 60 de ani tensiune arterială (TA; valoarea inițială): 183/101 mm Hg; TA (tratament activ): 148/85 mm Hg; TA (placebo): 167/90 mm Hg	Mortalitatea cardiovasculară (CV) a redus cu 27% ($p =$ 0,037), mortalitatea cardiacă cu 38% ($p = 0{,}036$) în grupul de tratament activ; nicio modificare a mortalității totale ($p = 0{,}41$)
Consiliul de Cercetare Medicală (MRC) (1992) [50]	HCTZ 25-50 mg + amilorid 2,5-5 mg față de atenolol 50 mg față de placebo	4396 pacienți 65-74 ani TA (nivel de bază): 185/91 mm Hg; TA (diuretic): 150/78 mm Hg; TA (atenolol): 152/78 mm Hg	Cu 31% mai puține accidente vasculare cerebrale ($p =$ 0,04) în grupul HCTZ, cu 44% mai puține evenimente coronariene ($p = 0{,}0009$) și cu 35% mai puține evenimente CV ($p = 0{,}0005$) comparativ cu placebo. Nu există reduceri semnificative ale rezultatelor pentru grupul cu
Studiu multicentric asupra aterosclerozei diuretice cu isradipină (MIDAS) (1996) [112]	HCTZ 12,5-25 mg BID vs. Isradipină 2,5-5 mg de două ori pe zi; ar putea fi adăugat enalapril deschis	883 pacienți; vârsta medie = 58 ani. TA cu HCTZ a scăzut de la 149/96 mm Hg la 130/82 mm Hg; TA cu isradipină a scăzut de la 151/97 mm Hg la 135/84 mm Hg	Mai puține evenimente vasculare majore (3,2% față de 5,7%, $p = 0{,}07$) și mai puține evenimente vasculare non-majoare (5,2% vs. 9,1%, $p = 0{,}02$) cu HCTZ decât cu isradipină
Studiul Internațional Nifedipine GITS (INSIGHT) (2000) [88]	S-ar putea adăuga HCTZ 25-50 mg + amilorid 50-100 mg față de nifedipină GITS 30-60 mg și atenolol sau enalapril.	6321 pacienți cu vârsta cuprinsă între 55-80 ani; scădere similară a TA în ambele grupuri de la 173/99 mm Hg la 138/82 mm Hg	Nu există diferențe în general în ceea ce privește obiectivele combinate (primare și secundare). Cu toate acestea, au existat mai multe infarcte de miocard fatale (16 vs. 5, odds ratio [OR] 3,2, $p =$ 0,017) și insuficiență cardiacă nonfatală (24 vs. 11, OR 2,2, $p = 0{,}028$) cu nifedipină comparativ cu diuretic
Al doilea studiu național australian al tensiunii arteriale (ANBP-2) (2003) [49]	Randomizat fie la HCTZ, fie la enalapril (dozele au fost ajustate de medicul de familie și nu au fost raportate)	6083 pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 84 de ani: TA (nivel de bază) 168/91 mm Hg; TA (HCTZ): 144/81 mm Hg; TA (enalapril): 145/81 mm Hg	Semnificativ mai puține evenimente CV sau decese în grupul cu enalapril în comparație cu HCTZ (raportul de risc [HR] = 0,89, $p = 0{,}05$).
Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapie combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolică (ACCOMPLISH) (2008) [53]	Randomizat la amlodipină 5-10 mg + benazepril 20-40 mg *sau* benazepril 20-40 mg + HCTZ 12,5-25 mg	11.462 pacienți ≥ 55 ani: PAS ≥ 160 mm Hg	Risc relativ (RR) 0,8 (0,72-0,90) pentru compoziția mortalității/morbidității CV pentru grupul amlodipină benazepril față de grupul benazepril-HCTZ ($p =$ 0,0002)
Studii cu regimuri pe bază de clortalidonă			
Programul de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale (HDFP) (1979) [54]	Îngrijire în trepte (SC) folosind clortalidonă ca etapă 1 în comparație cu îngrijirea obișnuită (RC) constând din mai multe regimuri și doze	10.940 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 30-69 de ani; BP (linia de bază): 159/101 mm Hg; doar DBP raportat: RC 89 mm Hg; SC 84 mm Hg	Mortalitate cu 17% mai mică în SC decât grupurile RC ($p < 0{,}01$). Accidentul vascular cerebral total a fost mai mic în grupurile SC decât RC ($p < 0{,}01$).
Trial de intervenție cu factori de risc multipli (MRFIT) (1990) [20]	Randomizat la intervenție specială (SI) sau îngrijire obișnuită (UC). Etapa 1 a inclus fie HCTZ, fie clortalidonă (50-100 mg pe zi). Protocolul de la mijlocul studiului a schimbat HCTZ în clortalidonă.	8012 bărbați hipertensivi; TA (linie de bază): 141/91 mm Hg; BP (grupa UC): 130/86 mm Hg; BP (grupa SI): 122/81 mm Hg	Mortalitatea a scăzut cu 36% ($p = 0{,}07$) iar boala coronariană (CHD) a redus cu 50% ($p =$ 0,0001) în grupul SI vs. UC. Mortalitatea precoce a fost cu 44% mai mare în clinicile SI care au utilizat HCTZ comparativ cu UC, dar a fost cu 28% mai mică după o schimbare de la HCTZ la clortalidonă ($p = 0{,}04$ comparând cele două perioade de timp)
Hipertensiunea sistolică la vârstnici (SHEP) (1991) [56]	Randomizat la clortalidonă 12,5-25 mg și ar putea adăuga atenolol 25 mg sau rezerpină 0,05 mg față de placebo	4736 pacienţi, vârsta medie 72 ani; BP (linia de bază): 170/76 mm Hg; TA (clortalidonă): 144/68 mm Hg; TA (placebo): 155/71 mm Hg	Reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral pentru clortalidonă comparativ cu placebo (RR = 0,64, $p = 0{,}0003$); Cu 32% mai puține evenimente CV combinate nefatale și fatale în grupul cu clortalidonă. Insuficiența cardiacă a scăzut cu 54% în grupul cu clortalidonă, comparativ cu placebo

Verapamil în studiul hipertensiunii și aterosclerozei (VHAS) [113]	Clortalidonă 25 mg (707 pacienți) vs. verapamil cu eliberare lentă 240 mg pe zi (707 pacienți) Captopril 25 mg pe zi poate fi adăugat la oricare dintre scheme	1414 pacienți vârsta medie 53,9 ani; TA (linia de bază): 169/102 mm Hg; TA redusă cu -29/17 mm Hg (clortalidonă) și -28/17 mm Hg (verapamil)	După 2 ani de urmărire; nicio diferență între evenimentele fatale și nefatale 43 față de 42.
Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare (TOMHS) (1998) [114]	Randomizat la clortalidonă 15-30 mg/zi (136 pacienţi), acebutolol 400 mg/zi (132 pacienţi), doxazosin 1-2 mg/zi (134 pacienţi), amlodipină 5 mg/zi (131 pacienţi) sau enalapril 5 mg/zi (135 pacienţi) vs. placebo; clortalidona ar putea fi adăugată la placebo dacă intervenția nutrițional-igienică nu a controlat BP	Bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 45 și 69 de ani; TA (linie de bază): 140/91 mm Hg; cea mai mare reducere a TA sistolică în grupul cu clortalidonă (-17,7 mm Hg)	Rata tuturor evenimentelor clinice a fost de 11,1% în tratamentele active combinate față de 16,2% pentru placebo (p = 0,03); nu există diferențe consistente între tratamentele active pentru masa VS, nivelurile de lipide sau alte rezultate
Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) (2002) [57]	Randomizat la clortalidonă 12,5-25 mg, lisinopril 10-40 mg, amlodipină 2,5-10 mg sau doxazosin 2-8 mg	42.424 pacienți peste 55 de ani; TA (linie de bază): 146/84 mm Hg; TA (clortalidonă): 134/75 mm Hg; TA (amlodipină) 135/75 mm Hg; TA (lisinopril) 136/75 mm Hg	Brațul cu doxazosin a fost întrerupt din cauza accidentului vascular cerebral semnificativ mai mare (p = 0,04), insuficienței cardiace (p = <0,001) sau BCV combinate (p <0,001) în comparație cu clortalidona. Nu există diferențe în ceea ce privește rezultatul primar pentru lisinopril sau amlodipină în comparație cu clortalidonă. Risc mai mare de insuficiență cardiacă cu amlodipină (RR = 1,38) sau lisinopril (RR = 1,19) comparativ cu clortalidonă. BCV combinate (RR = 1,10) și accidentul vascular cerebral (RR = 1,15) au fost mai mari cu lisinopril decât cu clortalidonă.
Tratamentul hipertensiunii sistolice izolate (SHELL) (2003) [115]	Clortalidonă 12,5-25 mg față de lacidipină 4-6 mg pe zi. Se poate adăuga fosinopril 10 mg pe zi sau alt inhibitor al ECA.	1882 subiecți, vârsta medie 72 ani și TA inițială 178/87 mm Hg; TA după 32 de luni a fost redusă -37/8 mm Hg cu clortalidonă față de -38/8 mm Hg cu lacidipină	Raportul de risc al efectului primar compus (HR) = 1,01 (0,75-1,36, p = 0,94). Mortalitatea de orice cauză 122 clortalidonă vs. 145 lacidipină HR = 1,23 (0,97-1,57, p = 0,09).
Studiu clinic cu regim pe bază de indapamidă			
Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) (2008) [60]	Indapamida cu eliberare susținută 1,5 mg ar putea adăuga perindopril 2-4 mg față de placebo	3845 de subiecți cu vârsta ≥ 80 de ani (în medie 83,5 ani) cu SBP >160 mm Hg și DBP 90-110 mm Hg	Evenimente CV fatale sau nefatale 33,7/1000 ani persoană pentru indapamidă față de 50,6 pentru indapamidă (p < 0,01, HR 0,66 [0,53-0,82])
Studii clinice cu regimuri pe bază de bendroflumetiazide			
Metoprolol Prevenirea aterosclerozei la hipertensivi (MAPHY) (1988) [52]	Metoprolol față de HCTZ 50 mg pe zi sau bendroflumetiazid 5 mg pe zi	1609 bărbați cu vârsta cuprinsă între 40-64 ani TA (linie de bază): 167/107; TA (tratament): 142/89	Subiecții tratați cu metoprolol au avut o mortalitate CV semnificativ mai mică (p = 0,012), mortalitate CHD (p = 0,048), mortalitate prin accident vascular cerebral (p = 0,043) sau mortalitate totală (p = 0,28) în comparație cu diureticele
Studiul Medical Research Council (MRC) (1985) [116]	Bendroflumetiazid 10 mg față de propranolol 240 mg pe zi sau față de placebo	17.354 de subiecți, vârsta medie 35-64 de ani, cu PAS < 200 mm Hg și TAD < 90 mm Hg	Nu există diferențe între medicamente în cazul evenimentelor CV combinate, evenimentelor coronariene sau mortalității.

[a] Intervalul de doză de titrare inițială și finală, dat pentru diureticul utilizat.

(Adaptat de la Carter și Carter BL, Sica DA. Strategii pentru îmbunătățirea profilului de risc cardiovascular al diureticelor de tip tiazidic așa cum sunt utilizate în managementul hipertensiunii. Expert Opin Drug Saf *. 2007;6:583-594; Ernst ME, Grimm RH Jr. Diuretice tiazidice: 50 de ani și mai departe.* Re Curr Hyperten *. 2008;4:256-265.)*

Obiectivul nu a inclus IC, care este un obiectiv critic al hipertensiunii arteriale care sa dovedit a fi redus cu 505 până la 68% în regimurile pe bază de diuretice. [56,57,60] Există și alte caracteristici de design care pot ajuta la explicarea diferențelor dintre încercările ALLHAT și ACOMPLISH. În primul rând, benazeprilul nu are o acoperire constantă a TA de 24 de ore. [61] Deoarece ambele brațe ACOMPLISH au inclus benazepril, comparația este în esență între HCTZ și amlodipină. Studiul a folosit HCTZ în doze suboptime de numai 12,5 până la 25 mg o dată pe zi, care în cel mai bun caz are o durată de acțiune de doar 8 până la 15 ore. [7] După cum este afișat în Tabelul 22.2 și recomandat de ghidurile naționale, doza de HCTZ trebuie să fie de două ori mai mare și poate administrată de două ori pe zi. Amlodipina este unul dintre antihipertensivele cu acțiune lungă, cu un timp de înjumătățire de 38 până la 50 de ore și oferă o acoperire definitivă de 24 de ore. [61] O explicație este că HCTZ nu a oferit suficientă vârstă de acoperire a BP de 24 de ore . Cu toate acestea, investigatorii ACOMPLISH au raportat ulterior că la un subgrup de subiecți care au primit monitorizare a TA de 24 de ore, valorile TA au fost similare în cele două brațe. [62]

S-a demonstrat că un regim pe bază de indapamidă scade mortalitatea legată de hipertensiune arterială. Studiul Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat indapamidă cu eliberare susținută (1,5 mg) cu sau fără perindopril (2 până la 4 mg) cu placebo la 3845 de pacienți cu vârsta peste 80 de ani. [60] TA țintă a fost mai mică de 150/80 mm Hg și la 21 de ani a existat o reducere cu 21% a decesului de orice cauză (IC 95%, 4 până la 35; $p = 0,02$), o reducere cu 39% a accidentului vascular cerebral letal (IC 95%, 1 până la 62; $p = 0,05$), o reducere a IC de 64% și nonfatal (IC 694%, fatal și 294% până la 78; $p < 0,001$) și o reducere de 34% a oricărui eveniment CV (IC 95%, 18 până la 47; $p < 0,001$). Utilizarea compușilor cu acțiune prelungită (indapamidă cu eliberare susținută și perindopril) ar sugera că TA pe timp de noapte ar fi putut fi redusă în mod eficient și a condus la astfel de rezultate pozitive.

Aceste studii și alte studii sugerează că diureticele sunt deosebit de eficiente la pacienții vârstnici și afro-americani. Din aceste motive, este adesea necesar să se adauge un diuretic de tip tiazidic sau un agent de ansă în prezența IRC moderată, pentru a obține un control bun al TA la aceste populații.

Studiile descrise mai sus i-au determinat pe membrii comitetului național de ghidare BP din 2014 să concluzioneze că dovezile științifice sugerează că diureticele de tip tiazidic, inhibitorii ECA și CCB sunt la fel de eficiente ca terapia inițială. [7] De asemenea, există dovezi insuficiente pentru a sugera că clortalidona este diferită de HCTZ în ceea ce privește obiectivele critice ale CV. Cu toate acestea, atunci când toate studiile pe baza de diuretice sunt examinate, cele care au folosit clortalidonă au fost toate semnificativ diferite de placebo sau alte terapii. [3,18,61] Studiile care au folosit HCTZ au avut rezultate mixte, aproximativ jumătate găsind beneficii și jumătate constatând fie niciun beneficiu, fie rezultate inferioare față de alte terapii medicamentoase. Din aceste motive, noi și alți experți credem că clortalidona este diureticul tiazidic preferat. [21] Dacă se utilizează HCTZ, acesta trebuie administrat de două ori pe zi. Singurul moment în care HCTZ o dată pe zi poate fi justificat este în cadrul unui regim combinat care are în mod clar o acoperire a TA de 24 de ore, demonstrată în mod ideal prin monitorizarea ambulatorie a TA la fiecare pacient specific.

Diureticele de ansă și agenții care economisesc potasiu nu au fost studiate pentru a evalua efectele lor asupra morbidității sau mortalității. Prin urmare, diureticele de ansă nu trebuie selectate decât dacă funcția renală este atât de slabă sau edem atât de semnificativ încât diureticele de tip tiazidic sunt ineficiente. Agenții care economisesc potasiul nu trebuie utilizați singuri și, în general, ar fi rezervați pentru cazurile în care pot fi combinați cu un diuretic de tip tiazidic.

LOCUL DIURETICULUI ÎN TERAPIA MULTIDROGURILOR

Cele mai recente ghiduri antihipertensive au indicat că diureticele de tip tiazidic nu au oferit beneficii unice în ceea ce privește morbiditatea sau mortalitatea în comparație cu inhibitorii ECA, BRA sau CCB. [7] Prin urmare, nu există niciun motiv convingător pentru care un diuretic trebuie să fie agentul inițial pentru care utilizat

hipertensiune arterială. Cu toate acestea, este clar că hipertensiunea arterială este mult mai dificil de controlat dacă un diuretic, în special un agent de tip tiazidic, nu este în regim. Prin urmare, este, în general, -recomandabil ca un diuretic de tip tiazidic să fie primul sau al doilea medicament într-un regim cu mai multe medicamente. Există, totuși, dovezi că inițierea terapiei cu HCTZ cu adăugarea ulterioară de atenolol a dus la o reducere cu 3 până la 4 mm Hg a TAS mai mare decât începerea cu atenolol, poate din cauza efectului de amorsare al HCTZ asupra RAAS. [14] Deși această diferență de TA poate fi modestă, ar putea duce la un control mai bine al TA la mulți pacienți.

DOZARE DIURETICĂ

Efectele antihipertensive comparative ale dozelor „echivalente" de clortalidonă și HCTZ au fost examinate doar recent. Ernst și colab. a comparat 50 mg de HCTZ cu 25 mg de clortalidonă în modul în care fiecare a influențat atât valorile de monitorizare a tensiunii arteriale la birou, cât și ambulatoriu de 24 de ore. În ciuda reducerilor similare ale TA din clinică, monitorizarea pe 24 de ore a evidențiat o TA pe timp de noapte semnificativ mai scăzută cu clortalidonă la jumătate din doza de hidroclorotiazidă. [23] Monoterapia cu clortalidonă este mai eficientă decât HCTZ, în special la scăderea TA pe tot intervalul de tratament de 24 de ore. Aceste date nu implică faptul că HCTZ este un antihipertensiv slab în sine sau că este în mod necesar inferior clortalidonei atunci când este utilizat într-un regim de combinație adecvat. Cu toate acestea, studiile de rezultat care au favorizat terapia pe bază de HCTZ față de agenții nondiuretici au folosit doze mai mari și au folosit adesea medicamentul de două ori pe zi. Prin urmare, dozele de clortalidonă ar trebui să fie de 12,5 până la 25 mg *o dată pe zi,* în timp ce doza adecvată bazată pe dovezi pentru hidroclorotiazidă pentru a obține un control similar al TA este probabil de 12,5 până la 25 mg *de două ori pe zi.* Acestea sunt diferențe semnificative de dozare care trebuie luate în considerare înainte de a se putea face interpretări adecvate ale studiilor clinice care compară tiazidele cu alte clase. La doze echivalente, efectele metabolice, în special hipokaliemia, sunt similare între aceste două diuretice. [23,24,63,64] Cu toate acestea, disponibilitatea mai răspândită a combinațiilor antihipertensive care includ HCTZ face dificilă utilizarea clortalidonei cu excepția cazului în care sunt selectați agenți individuali.

Diureticele de ansă nu au fost studiate pentru a evalua capacitatea lor de a reduce morbiditatea și mortalitatea, așa că ar trebui rezervate pacienților care nu pot lua diuretice de tip tiazidic. Tabelul 22.1 afișează dozele tipice pentru acești agenți. Furosemidul are acțiune scurtă și, atunci când este utilizat pentru hipertensiune arterială, trebuie prescris de două ori pe zi pentru un efect antihipertensiv mai susținut și pentru a minimiza perioada antinatriuretică postdoză. Bumetanida și torsemidul sunt etichetate pentru o doză zilnică, dar timpul de înjumătățire al ambelor sugerează că poate fi necesară administrarea de două ori pe zi pentru a obține un efect antihipertensiv susținut. În plus, torsemidul are un efect de reducere a aldosteronului, care provoacă mai puțină kaliureză decât alte diuretice și poate fi benefică în insuficiența cardiacă, dar nu există studii randomizate care să confirme aceste beneficii potențiale la om. [65]

Agenții care economisesc potasiu sunt de obicei administrați în combinație cu diuretice tiazidice pentru a atenua excreția de potasiu și magneziu și nu pentru eficacitatea lor antihipertensivă. Ele sunt rareori utilizate ca monoterapii și dozarea lor este reglată prin combinația specifică de comprimat în care sunt conținute (de exemplu, triamteren/HCTZ 12,5/25 mg). Cercetările mai noi au descoperit rolul dozelor mici de antagoniști de aldosteron, cum ar fi spironolactona, ca terapie suplimentară la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. Pentru hipertensiunea arterială rezistentă , doza inițială trebuie să fie de 12,5 până la 25 mg o dată pe zi, cu maximum 50 mg pe zi. [15,16] Un studiu a folosit doze de până la 100 mg pe zi, dar acele doze pot provoca mai multă hiperkaliemie și ginecomastie. [16]

Eplerenona este un alt antagonist al aldosteronului care are o selectivitate mai mare pentru receptorii de aldosteron și o afinitate mai

mică pentru receptorii de androgeni și progestin decât spirinolactona. [31]
Având în vedere diferențele de cost tradiționale dintre cei doi agenți,

nu este clar dacă profilul de siguranță și eficacitate al eplerenonei constituie progrese semnificative clinic față de spironolactone.

EFECTE ADVERSE ALE DIURETICELE

Hipokaliemie și hiperkaliemie

Hipokaliemia este un efect comun, legat de doză, al diureticelor tiazidice și de ansă și este de obicei definită ca un potasiu seric sub 3,5 mEq/L. Potasiul seric atinge un minim în 3 până la 5 zile de la inițierea terapiei și are o medie de aproximativ 0,4 mEq/L cu doze echivalente cu HCTZ 25 mg pe zi. Se credea în mod obișnuit că clortalidona provoacă mai multă hipokaliemie decât HCTZ. O meta-analiză a 137 de studii care utilizează 12,5 până la 25 mg din aceste două medicamente a constatat o reducere de 0,36 mEq/L pentru HCTZ și 0,45 mEq/L cu clortalidonă. [64] Cu toate acestea, studiile cu clortalidonă au avut o reducere mai mare a TA, astfel încât la dozele equipo tent, reducerile potasiului seric au fost similare. Reducerile cu furosemid sunt mai mici (0,3 mEq/L), dar nu este la fel de eficientă în scăderea TA în comparație cu diureticele tiazidice. [24,66]

Hipokaliemia poate fi prelungită sau mai dificil de inversat în fața unei diete bogate în sodiu, alcalozei metabolice sau hiperaldosteronismului . În schimb, hipokaliemia poate fi inversată sau redusă la minimum atunci când pacienții restricționează excesul de sodiu și/sau sunt tratați cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ECA. [67,68]

Există date contradictorii cu privire la efectele adverse cardiace ale hipokaliemiei induse de diuretice, în parte, legate de dificultatea de a extrapola potasiul celular din nivelurile de potasiu seric. Există, de asemenea, întrebări cu privire la contribuțiile relative ale hipokaliemiei versus hipomagnezemiei la aceste evenimente adverse. [69,70] Diverse studii au descoperit o creștere a ectopiei ventriculare [71] sau fibrilatie ventriculara crescuta in IM acut cand pacientii prezinta hipokaliemie la internare. [72] Riscul de evenimente CV în urma hipokaliemiei induse de diuretice este mai frecvent la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă, IC sau ischemie miocardică. [66,73] Mortalitatea a fost crescută la pacienții cu IC și potasiu și magneziu seric scăzut. [70] Datele din studiul Hypertension Systolic in Elderly (SHEP) au constatat că, deși evenimentele CV au fost reduse cu terapia diuretică, comparativ cu placebo, cei care dezvoltă hipopotasemie nu au primit un astfel de beneficiu. [74]

Riscul de evenimente CV este legat de doză și este mult mai frecvent în cazul dozelor de HCTZ sau clortalidonă de la 25 la 100 mg pe zi. [75] Faptul că în trecut au fost utilizate doze mai mari de diuretice de tip tiazidic, probabil că a minimalizat beneficiul acestor medicamente asupra evenimentelor CV. Utilizarea dozelor bazate pe dovezi ar trebui să optimizeze beneficiul față de risc cu acești agenți, iar preocuparea istorică cu privire la diureticele care cresc riscul de evenimente CV a fost acum în mare măsură respinsă (Tabelul 22.1) .

Pe lângă preocupările legate de evenimentele CV, utilizarea suplimentelor de potasiu pentru a inversa hipokaliemia poate, de asemenea, îmbunătăți TA prin reducerea presiunii arteriale medii cu 5,5 mm Hg. [67] S-a raportat, de asemenea, menținerea potasiului seric pentru a minimiza hiperglicemia indusă de diuretice (vezi mai jos). [76] Mențineți potasiu seric peste 3,5 mEq/L și poate mai aproape de 4,0 mEq/L, ceea ce se poate face cu suplimentarea cu potasiu sau cu combinația de diuretic de tip tiazidic cu diuretic economisitor de potasiu. Riscul de stop cardiac în rândul pacienților cărora li s-a administrat terapie combinată cu tiazidă și diuretice care economisesc K^+ a fost mai mic decât un tiazidic în monoterapie, riscul unui eveniment crescând semnificativ pe măsură ce doza de HCTZ a crescut de la 25 la 100 mg/zi. [75] Cu toate acestea, diureticele care economisesc potasiu pot cauza hiperkaliemie semnificativă, în special la pacienții vârstnici și/sau la cei cu RFG redus; terapie concomitentă cu suplimente de potasiu, inhibitori ai ECA, BRA, antiinflamatoare nesteroidiene - (AINS) sau heparină; sau afecțiuni precum acidoza metabolică sau hipoaldosteronismul hiporeninemic. [77]

Hiponatremia

Hiponatremia este mai frecventă cu diureticele de tip tiazidic decât cu diureticele de ansă. [78] Deși acest eveniment advers este mai puțin frecvent, poate fi grav. [78,79] Hipona tremia indusă de diuretice se poate dezvolta acut sau treptat. [78] Este mai frecventă la femeile în vârstă, dar alți factori de risc includ deshidratarea, aportul scăzut de sodiu sau capacitatea redusă de a excreta apa liberă.

Tratamentul hiponatremiei ușoare, asimptomatice induse de diuretice (de obicei 125 până la 135 mEq/L) poate fi realizat prin: restricționarea aportului de apă, restabilirea pierderilor de K^+ dacă sunt prezente, reținerea diureticelor sau transformarea tiazidei în terapia diuretică de ansă. [80] Hiponatremia simptomatică (de obicei <125 mEq/L) necesită terapie intensivă, dar nu trebuie corectată rapid din cauza riscului crescut de sindrom demielinizant osmotic. Hiponatremia complicată de convulsii sau alte sechele neurologice este o urgență medicală. Riscurile hiponatremiei în curs trebuie cântărite cu cele ale unei corectări prea rapide. Sodiul seric nu trebuie corectat cu mai mult de 0,5 mEq/L/oră în primele 24 de ore. Tratamentul trebuie încetinit sau întrerupt odată ce s-a atins o concentrație de sodiu seric de aproximativ 125 până la 130 mEq/L. Hiponatremia care a apărut de mai mult de câteva zile poate fi tratată mai puțin agresiv. Antagoniști selectivi ai receptorilor vasopresinei-2 (de exemplu, tolvaptan) au fost utilizați pentru hiponatremia la pacienții cu insuficiență cardiacă sau supraîncărcare de volum, dar utilizarea în hiponatremia indusă de diuretice nu este recomandată. [81]

Hipomagnezemie

Terapia cu tiazide sau diuretice de ansă scade de obicei concentrația plasmatică de magneziu cu 5% până la 10%, dar reducerile pot fi mai severe la unii pacienți. Până la 50% dintre pacienți au o depleție celulară de magneziu, indiferent de concentrațiile serice normale. Hipomagnezemia apare mai des la vârstnici și la cei care primesc terapie diuretică continuă cu doze mari (cum ar fi pacienții cu IC), ceea ce poate crește mortalitatea. [70,82] Hipomagnezemia apare adesea cu hipokaliemie, hiponatremie și/sau hipocalcemie. Deși diureticele care economisesc potasiu pot diminua magnezuria care însoțește utilizarea tiazidei și/sau a diureticelor de ansă, ele nu pot corecta complet sodiul sau calciul seric decât dacă deficitul de magneziu subiacent este corectat. [83]

Hipomagnezemia poate fi suspectată și din electrocardiograma caracteristică care poate include o prelungire a intervalelor QT și/sau PR, lărgirea complexului QRS, deprimarea segmentului ST, unde T de amplitudine mică, mie de aritmie supraventriculară sau tahiaritmii ventriculare. Hipomagnezemia poate provoca modificări nespecifice ale stării mentale și/sau iritabilitate neuromusculară. Tetania este o manifestare clasică a deficienței de magne siu, dar este mai puțin frecventă. Semne mai puțin specifice, cum ar fi tremor, convulsii musculare, mișcări deosebite ale membrelor, convulsii focale, convulsii generalizate, delir sau comă sunt observate mai des. [83]

Magneziul seric nu este monitorizat de rutină, dar trebuie luat în considerare cu siguranță la pacienții cu hipokaliemie. Hipomagnezemia legată de diuretice ar trebui tratată deoarece corectarea poate reduce TA, poate preveni aritmiile și/sau poate preveni sau rezolva simptomele electrolitice sau neuromusculare coexistente . În stările de deficiență ușoară, echilibrul de magneziu poate fi adesea restabilit prin limitarea factorilor contributivi (scăderea dozei de diuretic și/sau a aportului de sodiu) și lăsând magneziul alimentar să corecteze deficitul.

Magneziul parenteral este cea mai eficientă modalitate de a corecta hipomagnezemia și este de preferat în situații de urgență. Deficitele totale de magneziu sunt de obicei de ordinul 1 până la 2 mEq/kg greutate corporală la pacienții cu depleție de magneziu. Tratamentul tipic implică administrarea a 2 grame de sulfată de magneziu (16,3 mEq) intravenos timp de 30 de minute, urmată de o perfuzie constantă care asigură între 32 și 64 mEq/zi până când deficitul estimat este corectat.



O varietate de preparate cu magneziu sunt disponibile pe cale orală. Oxidul de magneziu nu este foarte solubil în apă și are un efect catartic semnificativ; astfel, are o influență imprevizibilă asupra concentrațiilor de magneziu. Gluconatul de magneziu este preparatul oral preferat deoarece această sare este solubilă în apă și provoacă diaree minimă. Carbonatul de magneziu are solubilitate scăzută în apă și nu este la fel de eficient ca gluconat în corectarea hipomagnezemiei. Magneziul oral nu este recomandat în situații urgente. Calea intramusculară este dureroasă și trebuie utilizată numai atunci când accesul intravenos nu este ușor disponibil. [83]

Hiperuricemie

Diureticele de tip tiazidic folosesc același transportor de anioni ca și uratul. Ei reduc clearance-ul renal al uraților, atribuit reabsorbției tubulare crescute în urma epuizării lichidului extracelular și competiției pentru secreția tubulară. Acidul uric seric a crescut de la valoarea inițială de 5,5 mg/dL la 6,8 mg/dL după șase săptămâni de tratament cu HCTZ 25 mg. [84] Studiul cu Verapamil în hipertensiune și ateroscleroză (VHAS) a constatat că 10,8% dintre subiecți au dezvoltat hiperuricemie cu clortalidonă 25 mg pe zi, comparativ cu 3,9% cu vera pamil ($p <$ 0,01). [85] Deoarece acesta este un efect legat de doză, dozele mai mari au crescut acidul uric seric cu și mai mult, dar guta nu este de obicei precipitată decât dacă pacientul are tendință de a face gută. Diureticele au crescut concentrațiile serice de urat de la 6,3 la 7,1 mg/dL, iar raportul de risc pentru gută a fost de 1,44 într-un studiu populațional la adulți cu hipertensiune arterială. [86]

Studiul HAPPY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension) a constatat că 3,6% dintre subiecții care au primit diuretic au dezvoltat gută, comparativ cu 3,0% cu beta- blocante ($p >$ 0,2). [87] În studiul Medical Research Council (MRC) (Tabelul 22.2) , au existat semnificativ mai multe retrageri pentru gută (2,6%) comparativ cu beta-blocant (0,3%) sau placebo (0,16%) ($p <$ 0,001). Guta a apărut la 2,1% dintre cei tratați cu diuretice, comparativ cu 1,3% care au luat nifedipină în studiul INSIGHT (Intervenția ca obiectiv în tratamentul hipertensiunii arteriale) (Tabelul 22.2) . [88]

Deși utilizarea diureticelor este un factor de risc pentru guta incidentă, utilizarea lor la pacienții cu antecedente de gută nu este o contraindicație absolută . La fel, pacientul cu hipertensiune arterială tratat cu un diuretic care are un atac de gută nu trebuie neapărat să întrerupă diureticul sau să evite utilizarea ulterioară. Decizia de a continua administrarea unui diuretic depinde într-adevăr de severitatea (și frecvența, dacă este recurentă) atacului de gută, de nivelul de acid uric după rezoluție și de gradul de dificultate la obținerea controlului TA. [89] Modificările stilului de viață ar trebui întotdeauna folosite, deoarece hipertensiunea și guta sunt boli care se suprapun.

ANORMALITATI METABOLICE

Hiperglicemie

Studiile clinice și studiile observaționale au descoperit efecte biochimice metabolice nedorite în timpul tratamentului cu diuretice în comparație cu alte medicamente, inclusiv hiperglicemia. [76,90-95] Creșterile induse de diuretice ale nivelurilor de glucoză serice sunt mici (3 până la 4 mg/dL) în comparație cu alte terapii și se pot atenua în timp. În ALLHAT, raportul de șanse pentru dezvoltarea diabetului nou debut la 2 ani a fost mai mic cu lisinopril (0,55 [CI, 0,43 până la 0,70]) sau amlodipină (0,73 [IC, 0,58 până la 0,91]) în comparație cu clortalidonă ($p <$ 0,01). [96] Cu toate acestea, la 6 ani, cotele de șanse pentru lisinopril au fost 0,86 (0,40 la 1,86) și pentru amlodipină au fost 0,96 (0,58 la 1,90) în comparație cu clortalidonă, dar aceste diferențe nu au mai fost semnificative. În plus, terapia pe bază de diuretice a oferit în continuare beneficii CV similare sau superioare în comparație cu lisinopril sau amlodipină, chiar și la pacienții cu diabet zaharat. [97-99]

Factorii de risc pentru hiperglicemie și diabet zaharat nou debut cu tiazide includ glucoza inițială, obezitatea abdominală, hipokaliemia și valorile preterapie ale glucozei și trigliceridelor. [84.100] Interesant este că relația dintre hiperglicemia indusă de tiazide și hipokaliemia a fost bine descrisă încă din anii 1950. [76.101]

O analiză sistematică a literaturii de specialitate a constatat o corelație semnificativă între gradul de hipokaliemie și creșterea glucozei serice. [76] De interes, reducerea medie a potasiului seric la brațele de studiu care nu au adăugat suplimente de potasiu a fost de -0,37 mEq/L cu o creștere a glucozei plasmatice de 6,01 mg/dL. Cu toate acestea, în grupurile de studiu care au furnizat suplimente de potasiu, reducerea medie a potasiului seric a fost de -0,23 mEq/L, cu o creștere rezultată a glucozei plasmatice de numai 3,26 mg/dL. Acești autori au concluzionat că există o asociere clară și semnificativă între potasiul seric și hiperglicemia indusă de diuretice. Ei au recomandat ca potasiu seric să fie menținut la aproximativ 4,0 mEq/L. Această analiză a dus la un grup de lucru de la Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui pentru a recomanda cercetări suplimentare asupra acestor și altor mecanisme pentru hiperglicemia indusă de tiazide. [95] Mecanismul probabil pentru această asociere este că potasiul este esențial pentru secreția celulelor beta de insulină. O analiză a datelor SHEP a constatat că în timpul anului 1 al studiului, dar nu mai târziu, fiecare scădere de 0,5 mEq/L a potasiului seric a fost asociată în mod independent cu un risc ajustat de diabet cu 45% mai mare (IC 95%: 24% până la 70%; $p <$ 0,001). [102] Cu toate acestea, un studiu mai mic nu a putut găsi o asociere între hipokaliemia indusă de tiazide și dezvoltarea hiperglicemiei. [103]

Deoarece pacienții cu diabet zaharat beneficiază în continuare de beneficii CV, este important să se continue diureticele de tip tiazidic chiar dacă se dezvoltă diabet. Suplimentarea cu potasiu sau utilizarea agenților care economisesc potasiu pot modifica, dar nu întotdeauna, efectul asupra glucozei. Deși ar trebui utilizate doze de tiazide bazate pe dovezi (Tabelul 22.1), reducerile dozei pot îmbunătăți homeostazia glucozei.

Hiperlipidemie

Diureticele de tip tiazidic și de ansă provoacă o creștere dependentă de doză a colesterolului total, a colesterolului LDL și a trigliceridelor. [104.105] O analiză a 474 de studii clinice la peste 65.000 de participanți a constatat că diureticele au crescut nivelul colesterolului cu doar 0,13 mmol/L, au fost mai mari la doze mai mari, 0,25 mmol/L, și că afro-americanii aveau un colesterol cu 0,13 mmol/L mai mare decât neafro-americanii. [106]

Colesterolul total și LDL au fost reduse în toate clasele de medicamente din TOMHS (Studiul pentru Tratamentul Hipertensiunii Ușoare), dar reducerea nu a fost la fel de mare cu clortalidona în comparație cu ceilalți agenți. [104] În plus, efectul la 1 an nu mai era prezent la 4 ani. Scăderea în greutate cu o dietă săracă în grăsimi și exerciții fizice sporite au inversat orice efect dăunător al diureticului.

Prin urmare, efectul asupra lipidelor este relativ mic, mai ales atunci când sunt utilizate doze actuale mai mici, bazate pe dovezi. Efectul diureticelor asupra lipidelor poate fi depășit prin pierderea în greutate și exercițiul fizic, iar prevalența ridicată a terapiei de fond cu statine la pacienții hipertensivi face ca acesta să fie un efect relativ nesemnificativ.

Alte efecte adverse

Impotență

Mulți bărbați refuză să ia diuretice sau le întrerup din cauza impotenței care include disfuncție erectilă și dificultăți de ejaculare. Cu toate acestea, această problemă este mai frecventă în cazul hipertensiunii arteriale, mai ales că tensiunea arterială este redusă și la cei cu diabet. Chiar și așa, studiul MRC a constatat că bărbații au raportat retragerea studiului din cauza impotenței mult mai mult

adesea cu diuretic (2%), comparativ cu beta-blocant (1%) sau placebo (0,02%). [50]

Problemele cu interesul sexual, erecția și orgasmul în TOMHS au fost mai mari în rândul bărbaților care au primit clortalidonă, în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo sau atenolol. [107] Scăderea în greutate a îmbunătățit disfuncția sexuală indusă de clortalidonă și creșterea semnificativă timpurie a disfuncției sexuale cu clortalidonă (comparativ cu alte medicamente) nu a fost prezentă la 4 ani.

Mecanismul impotenței cu tiazide este neclar, dar aceste medicamente pot avea un efect direct asupra celulelor musculare netede vasculare și/sau pot scădea răspunsul la catecolamine. Pacienții cu impotență legată de diuretice pot răspunde favorabil la sildenafil fără o creștere suplimentară asociată a TA.

Impotenta si scaderea libidoului sunt mai frecvente la spironolactona. Ginecomastia, o altă complicație destul de frecventă a terapiei cu spironolactonă, este de obicei bilaterală și poate fi asociată cu mastodinie. Efectele secundare sexuale ale spironolactonei au fost atribuite inhibării legării dihidrotestosteronului de receptorii androgeni, ducând astfel la un clearance crescut al testosteronului. Eplerenona este mai selectivă decât spironolactona și poate fi mai puțin probabil să producă aceste efecte secundare sexuale. [31]

Alergie la medicamente

Tiazidele și furosemidul pot provoca tită dermă de fotosensibilitate, care este mai frecventă cu HCTZ, dar aceste constatări pot fi pur și simplu pentru că sunt agenții cei mai des utilizați. Diureticele pot provoca ocazional o dermatită generalizată mai gravă sau vasculită necrozantă. Există un grad mic de sensibilitate încrucișată cu diureticele și alte medicamente pe bază de sulfonamide, dar riscul crescut apare în primul rând ca rezultat al tendinței de bază a pacientului pentru atopie, mai degrabă decât al unei reactivități chimice încrucișate specifice. [108]

În cazurile de îngrijorare semnificativă (de exemplu, o reacție anterioară a sulfamidei a dus la edem laringian sau anafilaxie), pacienții pot primi acid etacrinic. Pancreatita necrozantă severă este o complicație rară a terapiei tiazidice care pune viața în pericol. De asemenea, poate apărea nefrită interstițială alergică acută cu febră, erupție cutanată și eozinofilie . Ultimul efect advers este insidios și poate duce la insuficiență renală permanentă dacă medicamentul nu este întrerupt.

INTERACȚII ADVERSE MEDICAMENTE

Tipurile de interacțiuni medicamentoase cu diureticele au fost revizuite anterior. [109] O interacțiune benefică este combinarea unui diuretic de ansă cu un diuretic de tip tiazidic, în special metolazona, atunci când apare diureza insuficientă doar cu un agent de ansă. Cu toate acestea, aceasta poate duce la o diureză profundă și extinsă și trebuie monitorizată cu atenție pentru a evita tulburările electrolitice grave și potențialul de a reduce în mod critic perfuzia la organele vitale. Administrarea diureticelor și a sechestrantului acizilor biliari trebuie separate cu câteva ore pentru a evita legarea diureticului. AINS pot antagoniza efectele diureticelor și predispune pacienții tratați cu diuretice la o formă general reversibilă de insuficiență renală. În schimb, se poate folosi acetaminofen sau salată de sal . Concentrațiile plasmatice de litiu pot crește substanțial cu terapia tiazidă ca urmare a creșterii asociate a reabsorbției tubulare a litiului care este tratat în mod similar cu sodiul. Cu toate acestea, unele diuretice cu activitate inhibitoare semnificativă a anhidrazei carbonice (de exemplu, tiazide , clortalidonă, furosemid) pot crește clearance-ul litiului , ducând astfel la o scădere a nivelului sanguin. Nivelurile de litiu din sângele întreg trebuie monitorizate îndeaproape la pacienții cărora li se administrează litiu și diuretice.

Diureticele de ansă (în special în doze mari) pot provoca ototoxicitate și pot potența nefrotoxicitatea aminoglicozidelor. Diureticele cresc riscul de toxicitate digitalică dacă se dezvoltă hipopotasemie. Deoarece triamterenul poate provoca nefrotoxicitate, ar trebui să fie

utilizat cu prudență, dacă este deloc, cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, care pot crește efectele adverse asupra rinichilor.

CONSIDERAȚII PRACTICE

În hipertensiunea arterială primară sau necomplicată, cei doi agenți diuretici cu cele mai multe dovezi sunt HCTZ și clortalidona. Pe baza profilului său farmacocinetic favorabil și a istoricului îndelungat de succes în studiile clinice, sugerăm clortalidona ca opțiune preferată, deoarece realizează un control mai bun al TA pe 24 de ore, fără creșterea hipokaliemiei în comparație cu doze echivalente de HCTZ. [23] Trebuie selectată inițial o doză mică (clortalidonă 6,25 până la 12,5 mg *o dată pe zi* sau HCTZ 12,5 mg *de două ori pe zi*) și apoi crescută la clortalidonă 25 mg *o dată pe zi.* Această dozare cu clortalidonă poate fi o provocare, deoarece 25 mg este cea mai scăzută concentrație disponibilă comercial. Când am efectuat studiul nostru folosind 12,5 mg clortalidonă, unul dintre noi (MEE) a folosit un divizor de tablete pentru a tăia cu grijă tabletele de 25 mg în jumătate, ceea ce se poate face destul de precis. [23] Împărțirea tabletelor poate fi o provocare pentru unii pacienți, dar un membru al familiei sau unele farmacii vor face acest lucru dacă li se solicită. Nu mulți pacienți vor necesita o doză de 6,25 mg pe zi, dar aceasta ar putea fi necesară ca doză inițială, temporară, la unii subiecți vârstnici, înainte de creșterea dozei. Pentru a obține o doză zilnică de 6,25 mg, vă recomandăm să administrați o dată la două zile o jumătate de comprimat de 25 mg, ceea ce este fezabil datorită timpului de înjumătățire extrem de lung al clortalidonei.

Dacă se utilizează HCTZ, doza optimă ar fi de 25 mg *de două ori pe zi* dacă este utilizată ca monoterapie. HCTZ o dată pe zi este cel mai bine utilizat în combinație cu alte medicamente cu durate de acțiune de 24 de ore. Indapamida 1,25 până la 2,5 mg o dată pe zi este, de asemenea, o opțiune acceptabilă pe baza rezultatelor impresionante ale HYVET. [60]

Pacienții trebuie sfătuiți să respecte o dietă săracă în sare și bogată în potasiu. Trebuie adăugate suplimente de potasiu sau diuretice care economisesc potasiu dacă valorile inițiale ale potasiului seric sunt sub 4,0 mmol/L. În caz de hipokaliemie sau hipertensiune arterială necontrolată, trebuie adăugată fie amilorid, fie spironolactonă în doză mică, deoarece sunt foarte eficiente la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă și pentru a crește potasiul seric. [15,28,95] Un regim antihipertensiv poate fi conceput pentru a minimiza hipokaliemia cu adăugarea unui inhibitor ECA. [68.110]

REZUMAT

Diureticele de tip tiazidic sunt una dintre cele mai importante clase de antihipertensive și sunt o piesă de bază a celor mai de succes regimuri de medicamente antihipertensive. Diureticele tiazidice sunt una dintre clasele preferate de antihipertensive pentru tratamentul hipertensiunii arteriale conform ghidurilor de tratament. Dacă nu sunt agentul inițial, ar trebui să fie adăugate în mod clar atunci când TA este dificil de controlat, deoarece oferă sinergie în scăderea tensiunii arteriale la aproape toate celelalte clase de antihipertensive. O atenție deosebită adusă dozării și caracteristicilor individuale ale pacientului poate asigura că efectele adverse rămân minime și ușor de gestionat.

Referințe

1. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Tiazide și diuretice de ansă. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:639-643.
2. Ernst ME, Moser M. Utilizarea diureticelor la pacientii cu hipertensiune arteriala. *N Engl J Med* . 2009;361:2153-2164.
3. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hidroclorotiazidă versus clortalidonă: dovezi care susțin interschimbabilitatea lor. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:4-9.
4. Cutler JA, Davis BR. Diuretice de tip tiazidic și blocante beta-adrenergice ca tratamente medicamentoase de primă linie pentru hipertensiune arterială. *Circulația* . 2008;117:2691-2704; discuție 2705.
5. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Evaluarea risc/beneficiu a beta-blocantelor și diureticelor exclude utilizarea lor pentru terapia de primă linie în hipertensiune arterială. *Circulația* . 2008;117:2706-2715; discuție 2715.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42(6):1206-1252.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.

8. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. Un studiu randomizat de furosemid vs hidroclorotiazidă la pacienții cu insuficiență renală cronică și hipertensiune arterială. *Transplant Nephrol Dial* . 2005;20:349-353.
9. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. Un studiu pilot care compară furosemidul și hidroclorotiazida la pacienții cu hipertensiune arterială și boală cronică de rinichi în stadiul 4 sau 5. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2012;14:32-37.
10. Knauf H, Mutschler E. Eficacitatea diuretică a hidroclorotiazidei și furosemidului în monoterapie și în combinație în insuficiența renală cronică. *J Cardiovasc Pharmacol* . 1995;26:394-400.
11. Capitolul 2: stilul de viață și tratamente farmacologice pentru scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu CKD ND. *Kidney Int Suppl (2011)* . 2012;2:347-356.
12. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone pentru hipertensiune arterială slab controlată în boala cronică de rinichi: un studiu pilot intervențional. *Sunt J Nephrol* . 2014;39:171-182.
13. Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA, Romano M, Lombardi C, Bilancio G. Studiu de 8 săptămâni în grup paralel asupra efectelor clortalidonei la hipertensivii cu funcție renală scăzută. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:692-697.
14. Johnson JA, Gong Y, Bailey KR, et al. Terapia antihipertensivă combinată cu hidroclorotiazidă și atenolol : efectele ordinului de inițiere a medicamentelor. *Clin Pharmacol Ther* . 2009;86:533-539.
15. Chapman N, Dobson J, Wilson S, și colab. Efectul spironolactonei asupra tensiunii arteriale la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2007;49:839-845.
16. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Eficacitatea terapiei cu spironolactonă la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă adevărată. *Hipertensiune arterială* . 2010;55:147-152.
17. Ernst ME, Lund BC. Interes reînnoit pentru clortalidonă: dovezi de la Veterans Health Administration. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2010;12:927-934.
18. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Clortalidona reduce evenimentele cardiovasculare în comparație cu hidroclorotiazida: o analiză de cohortă retrospectivă. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:689-694.
19. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Clortalidona în comparație cu hidroclorotia zidă în reducerea evenimentelor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analize de rețea. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:1110-1117.
20. Mortalitatea după 10 ani și jumătate pentru participanții hipertensivi la Trialul de Intervenție cu Factori de Risc Multiple. *Circulația* . 1990;82:1616-1628.
21. Sica DA. Clortalidona: a fost întotdeauna cel mai bun diuretic de tip tiazidic? *Hipertensiune arterială* . 2006;47:321-322.
22. Ernst ME, Grimm RH Jr. Diuretice tiazidice: 50 de ani și mai mult. *Curr Hypertens* Rev. 2008;4:256-65.
23. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Efectele antihipertensive comparative ale hidroclorotiazidei și clortalidonei asupra tensiunii arteriale în ambulatoriu și la birou. *Hipertensiune arterială* . 2006;47:352-358.
24. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analiză a relațiilor doză-răspuns pentru hidroclorotiazidă, clortalidonă și bendroflumetiazid asupra tensiunii arteriale, potasiului seric și urat. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:1104-1109.
25. Trewet CL, Ernst ME. Hipertensiune arterială rezistentă: identificarea cauzelor și optimizarea - regimurilor de tratament. *South Med* J. 2008;101:166-173.
26. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. Efectul spironolactonei în doză mică asupra hipertensiunii arteriale rezistente. *J Am Soc Hypertens* . 2010;4:290-294.
27. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Adăugarea de spironolactonă la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă (ASPIRANT): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:1069-1075.
28. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT și colab. Îmbunătățirea tensiunii arteriale cu inhibarea canalului epitelial de sodiu la negrii cu hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 2005;46:481-487.
29. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactonă versus placebo, bisoprolol și doxazosin pentru a determina tratamentul optim pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente (PATHWAY-2): un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. *Lancet* . 2015;386:2059-2068.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. *N Engl J Med* . 1999;341:709-717.
31. Zillich AJ, Carter BL. Eplerenonă - un nou blocant selectiv al aldosteronului. *Ann Pharmacother* . 2002;36:1567-1576.
32. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, et al. Eficacitatea eplerenonei versus enalapril ca monoterapie în hipertensiunea arterială sistemică. *Am J Cardiol* . 2004;93:990-996.
33. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Efectele blocantului selectiv al aldosteronului eplerenon față de antagonistul de calciu amlodipină în hipertensiunea arterială sistolică. *Hipertensiune arterială* . 2003;41:1021-1026.
34. Calhoun DA, White WB. Eficacitatea blocantului selectiv al aldosteronului, eplerenona, la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. *J Am Soc Hypertens* . 2008;2:462-468.
35. Karns AD, Bral JM, Hartman D, Peppard T, Schumacher C. Study of aldosteron synthase inhibition as an add-on therapy in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2013;15:186-192.
36. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Efectele antagoniștilor de aldosteron la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: o meta-analiză a studiilor randomizate și nerandomizate. *Sunt J hipertens* . 2015;28:1376-1385.
37. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. *N Engl J Med* . 2003;348:1309-1321.
38. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenonă la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare. *N Engl J Med* . 2011;364:11-21.
39. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Efectul finerenonei asupra albuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică: un studiu clinic randomizat. *JAMA* . 2015;314:884-894.
40. Brown MJ, Williams B, Morant SV și colab. Efectul amiloridei, sau al amiloridei plus - hidroclorotiazidă, față de hidroclorotiazidă asupra toleranței la glucoză și tensiunii arteriale (PATHWAY-3): un studiu de fază 4, randomizat, dublu-orb, cu grupe paralele. *Lancet Diabet Endocrinol* . 2016;4:136-147.
41. Sica DA, Gehr TW. Triamteren și rinichi. *Nefron* . 1989;51:454-461.
42. Murray MD, Haag KM, Black PK, Hall SD, Brater DC. Absorbția variabilă a furosemidului și predictibilitatea slabă a răspunsului la pacienții vârstnici. *Farmacoterapia* . 1997;17:98-106.
43. Spires DR, Wade RC. Studiu paralel dublu-orb al unei combinații de clortalidonă 50 mg și triamteren 50 mg la pacienții cu hipertensiune arterială ușoară și moderată. *Curr Med Res Opin* . 1996;13:409-415.
44. Hort JF, Wilkins HM. Modificări ale tensiunii arteriale, potasiului seric și electroliților cu o combinație de triamteren și o doză mică de clortalidonă. *Curr Med Res Opin* . 1991;12:430-440.
45. Comparație multiclinica a amiloridei, hidroclorotiazidei și hidroclorotiazidei plus amiloridă în hipertensiunea esențială. Grupul de studiu cooperativ multicentric pentru diuretice. *Arch Intern Med* . 1981;141:482-486.
46. Myers MG. Hidroclorotiazidă cu sau fără amilorid pentru hipertensiune arterială la vârstnici. Un studiu de titrare a dozei. *Arch Intern Med* . 1987;147:1026-1030.
47. Kohvakka A, Salo H, Gordin A, Eisalo A. Efecte antihipertensive și biochimice ale diferitelor doze de hidroclorotiazidă în monoterapie sau în combinație cu triamteren. *Acta Med Scand* . 1986;219:381-386.
48. Larochelle P, Logan AG. Hidroclorotiazidă-amiloridă versus hidroclorotiazidă în monoterapie pentru hipertensiune arterială esențială: efecte asupra tensiunii arteriale și a nivelului de potasiu seric. *Can Med Conf. J* . 1985;132:801-805.
49. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. O comparație a rezultatelor cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și diureticele pentru hipertensiune arterială la vârstnici. *N Engl J Med* . 2003;348:583-592.
50. Studiul Consiliului de Cercetare Medicală a tratamentului hipertensiunii la adulții în vârstă: rezultate principale. Grupul de lucru MRC. *BMJ* . 1992;304:405-412.
51. Leren P, Helgeland A. Oslo Hypertension Study. *Droguri* . 1986;31(Suppl 1):41-45.
52. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Prevenție primară cu metoprolol la pacienții cu hipertensiune arterială. Mortalitatea rezultate din studiul MAPHY. *JAMA* . 1988;259:1976-1982.
53. Jamerson K, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA, pentru investigatorii ACCOMPLISH. Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapie combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolică. Rezultatele prezentate la Colegiul American de Cardiologie, Chicago, Ill. martie 2008.
54. Concluziile de cinci ani ale programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. I. Reducerea mortalității persoanelor cu hipertensiune arterială, inclusiv hipertensiune ușoară. Grupul de cooperare al programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. *JAMA* . 1979;242:2562-2571.
55. Concluziile de cinci ani ale programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. III. Reducerea incidenței accidentului vascular cerebral în rândul persoanelor cu hipertensiune arterială. Grupul de cooperare al programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. *JAMA* . 1982;247:633-638.
56. Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Rezultatele finale ale Programului Hipertensiune Sistolica la Vârstnici (SHEP). Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. *JAMA* . 1991;265:3255-3264.
57. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). *JAMA* . 2002;288:2981-2997.
58. Anonim. Evenimente cardiovasculare majore la pacienții hipertensivi randomizați la doxa zosin vs clortalidonă: studiul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT.[comentare]. *JAMA* . 2000;283:1967-1975.
59. Grimm R. Diureticele sunt preferate față de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II pentru terapia inițială a hipertensiunii arteriale necomplicate. *Am J Rinichi Dis* . 2007;50:188-196.
60. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* . 2008;358:1887-1898.
61. Ernst ME, Carter BL, Basile JN. Toate diureticele de tip tiazidic nu sunt clortalidonă: punerea în perspectivă a studiului ACOMPLISH. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2009;11:5-10.
62. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, et al. Eficacitatea și durata benazeprilului plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru controlul ambulatoriu al tensiunii arteriale sistolice de 24 de ore. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:174-179.
63. Carter BL, Sica DA. Strategii de îmbunătățire a profilului de risc cardiovascular al diureticelor de tip tiazidic, așa cum sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale. *Expert Opin Drug Saf* . 2007;6:583-594.
64. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH, Jr. Meta-analiză a caracteristicilor doză-răspuns ale hidroclorotiazidei și clortalidonei: efecte asupra tensiunii arteriale sistolice și a potasiului. *Sunt J hipertens* . 2010;23:440-446.
65. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bahr V. Torsemida inhibă secreția de aldosteron in vitro. *Life Sci* . 1998;63:PL45-50.
66. Macdonald JE, Struthers AD. Care este nivelul optim de potasiu seric la pacienții cardiovasculari? *J Am Coll Cardiol* . 2004;43:155-161.
67. Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, Heller JA, Simmons M. Suplimentarea cu potasiu la pacienții hipertensivi cu hipokaliemie indusă de diuretice. *N Engl J Med* . 1985;312:746-749.
68. Weinberger MH. Influența unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei asupra efectelor metabolice induse de diuretice în hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 1983;5(5 Pt 2):III132-138.
69. Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Magneziu și potasiu seric în infarctul miocaral acut. Influență asupra aritmiilor ventriculare. *Arch Intern Med* . 1987;147:465-469.
70. Dargie HJ, Cleland JG, Leckie BJ, Inglis CG, East BW, Ford I. Relația dintre aritmii și anomalii electrolitice cu supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. *Circulația* . 1987;75(5 Pt 2):IV98-107.
71. Holland OB, Nixon JV, Kuhnert L. Activitate ectopică ventriculară indusă de diuretice. *Am J Med* . 1981;70:762-768.
72. Nordrehaug JE, von der Lippe G. Hipokaliemia și fibrilația ventriculară în infarctul miocardic acut. *Br Heart J* . 1983;50:525-529.
73. Sica DA, Struthers AD, Cushman WC, Wood M, Banas JS, Jr., Epstein M. Importanța potasiului în bolile cardiovasculare. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2002;4:198-206.
74. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hipokaliemia asociată cu utilizarea de diuretice și evenimente cardiovasculare în Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici.[comentare]. *Hipertensiune arterială* . 2000;35:1025-1030.
75. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Terapia diuretică pentru hipertensiune arterială și riscul de stop cardiac primar. *N Engl J Med* . 1994;330:1852-1857.
76. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Diuretice tiazidice, potasiu și dezvoltarea diabetului zaharat: o revizuire cantitativă. *Hipertensiune arterială* . 2006;48:219-224.
77. Sica DA, Hess M. Farmacoterapia în insuficiența cardiacă congestivă: antagonismul receptorului de aldosteron: interfața cu hiperkaliemia în insuficiența cardiacă. *Insuficiență cardiacă congestionată* . 2004;10:259-264.
78. Mann SJ. Epidemia tăcută a hiponatremiei induse de tiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:477-484.
79. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Factori de risc pentru hiponatremia indusă de tiazide . *QJM* . 2003;96:911-917.
80. Fadel S, Karmali R, Cogan E. Siguranța administrării furosemidului la o femeie în vârstă recuperată de hiponatremia indusă de tiazide. *Eur J Intern Med* . 2009;20:30-34.
81. Elhassan EA, Schrier RW. Hiponatremia: diagnostic, complicații și management, inclusiv antagoniști ai receptorilor V2. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2011;20:161-168.
82. Martin BJ, Milligan K. Hipomagnezemia asociată diureticului la vârstnici. *Arch Intern Med* . 1987;147:1768-1771.
83. Sica DA, Frishman WH, Cavusoglu E. Magneziu, potasiu și calciu ca potențiale terapii pentru boli cardiovasculare. În: Frishman W, Sica DA, eds. Farmacoterapeutice cardiovasculare. Minneapolis, MN: Cardiotext; 2012:177-188.
84. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshees AL, et al. Impactul obezității abdominale asupra incidenței efectelor metabolice adverse asociate cu medicamentele antihipertensive. *Hipertensiune arterială* . 2010;55:61-68.
85. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): rezultate ale tratamentului randomizat pe termen lung fie cu verapamil, fie cu clortalidonă pe grosimea intima-media carotidă. *J Hipertens* . 1998;16:1667-1676.

86. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. Utilizarea de diuretice, nivelurile crescute de urat seric și riscul de apariție a gutei într-un studiu populațional al adulților cu hipertensiune arterială: studiul de cohortă privind riscul de ateroscleroză în comunități. *Artrita Rheum* . 2012;64:121-129.
87. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D și colab. Beta-blocante versus diuretice la bărbații hipertensivi: principalele rezultate ale studiului HAPPHY. *J Hipertens* . 1987;5:561-572.
88. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, și colab. Morbiditatea și mortalitatea la pacienții randomizați la tratament dublu-orb cu un blocant al canalelor de calciu cu acțiune lungă sau un diuretic în studiul internațional Nifedipine GITS: intervenția ca obiectiv în tratamentul hipertensiunii (INSIGHT). *Lancet* . 2000;356:366-372.
89. Handler J. Managementul pacienților hipertensivi cu gută care iau tiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2010;12:731-735.
90. Amery A, Berthaux P, Bulpitt C, et al. Intoleranță la glucoză în timpul terapiei cu diuretice. Rezultatele studiului realizat de Grupul de lucru european pentru hipertensiune arterială la vârstnici. *Lancet* . 1978;1:681-683.
91. Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, Schumer B, Dolllery CT. Intoleranța la glucoză la pacienții hipertensivi tratați cu diuretice; o continuare de paisprezece ani. *Lancet* . 1982;2:1293-1295.
92. Pollare T, Lithell H, Berne C. O comparație a efectelor hidroclorotiazidei și captoprilului asupra metabolismului glucozei și lipidelor la pacienții cu hipertensiune arterială. *N Engl J Med* . 1989;321:868-873.
93. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD și colab. Influența terapiei antihipertensive pe termen lung, cu doze mici, pe bază de diuretice, asupra nivelurilor de glucoză, lipide, acid uric și potasiu la bărbații și femeile în vârstă cu hipertensiune sistolica izolată: Programul hipertensiunii sistolice la vârstnici. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. *Arch Int Med* . 1998;158:741-751.
94. Tweeddale MG, Ogilvie RI, Ruedy J. Efectele antihipertensive și biochimice ale clortalidonei. *Clin Pharmacol Ther* . 1977;22(5 Pt 1):519-527.
95. Carter BL, Einhorn PT, Brands M și colab. Disglicemia indusă de tiazide: apel pentru cercetare de la un grup de lucru de la Institutul național de inimă, plămâni și sânge. *Hipertensiune arterială* . 2008;52:30-36.
96. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Nivelurile de glucoză a jeun și diabetul zaharat incident la adulții mai în vârstă nediabetici, randomizați pentru a primi 3 clase diferite de tratament antihipertensiv: un raport de la Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). *Arch Intern Med* . 2006;166:2191-2201.
97. Phillips RA. Diabetul zaharat nou debut mai puțin mortal decât tensiunea arterială crescută? În urma dovezilor în administrarea diureticelor tiazidice. *Arch Intern Med* . 2006;166:2174-2176.
98. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC și colab. Rezultate clinice în tratamentul antihipertensiv al diabetului de tip 2, scăderea concentrației de glucoză a jeun și normoglicemie: Tratament antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). *Arch Intern Med* . 2005;165:1401-1409.
99. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Efectul tratamentului antihipertensiv pe bază de diuretice asupra riscului de boli cardiovasculare la pacienții diabetici vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group.[comentariu][erratum apare în *JAMA* 1997 May 7;277:1356]. *JAMA* . 1996;276:1886-1892.
100. Mariosa LS, Ribeiro-Filho FF, Batista MC, et al. Obezitatea abdominală este asociată cu depleția de potasiu și cu modificări ale homeostaziei glucozei în timpul terapiei diuretice. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:443-449.
101. Carter BL, Basile J. Dezvoltarea diabetului zaharat cu diuretice tiazidice: problema potasiului. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2005;7:638-640.
102. Shafi T, Appel LJ, Miller ER, al treilea, Klag MJ, Parekh RS. Modificări ale potasiului seric au diabet zaharat indus de tiazide. *Hipertensiune arterială* . 2008;52:1022-1029.
103. Smith SM, Anderson SD, Wen S, și colab. Lipsa corelației dintre hiperglicemia indusă de tiazide și hipokaliemia: analiza de subgrup a rezultatelor studiului de evaluare farmacogenă a răspunsurilor antihipertensive (PEAR). *Farmacoterapia* . 2009;29:1157-1165.
104. Grimm RH, Jr., Flack JM, Grandits GA, et al. Efecte pe termen lung asupra lipidelor plasmatice ale dietei și medicamentelor pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Grupul de cercetare al studiului privind tratamentul hipertensiunii ușoare (TOMHS). *JAMA* . 1996;275:1549-1556.
105. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diureticele și beta-blocantele nu au efecte adverse la 1 an asupra profilului lipidic și lipoproteic plasmatic la bărbații cu hipertensiune arterială. Grupul de studiu cooperativ al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor privind agenții antihipertensivi. *Arch Intern Med* . 1999;159:551-558.
106. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Efectele terapiei antihipertensive asupra buzelor serice . *Ann Intern Med* . 1995;122:133-141.
107. Grimm RH, Jr., Grandits GA, Prineas RJ, et al. Efecte pe termen lung asupra funcției sexuale a cinci medicamente antihipertensive și tratament igienic nutrițional la bărbații și femeile hipertensivi. Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare (TOMHS). *Hipertensiune arterială* . 1997;29(1 Pt 1):8-14.
108. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absența reactivității încrucișate între antibioticele sulfonamide și neantibioticele sulfonamide. *N Engl J Med* . 2003;349:1628-1635.
109. Al șaselea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1997;157:2413-2446.
110. Simunic M, Rumboldt Z, Ljutic D, Sardelic S. Ramipril scade pierderea de magneziu și potasiu indusă de clortalidonă la pacienții hipertensivi. *J Clin Pharmacol* . 1995;35:1150-1155.
111. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al. Mortalitatea și morbiditatea rezultă din studiul Grupului de lucru european pentru hipertensiune arterială la vârstnici. *Lancet* . 1985;1:1349-1354.
112. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Rezultatele finale ale studiului multicentric asupra aterosclerozei diuretice cu isradipine (MIDAS). Un studiu randomizat controlat. *JAMA* . 1996;276:785-791.
113. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. Anchetatorii VHAS. *J Hipertens* . 1997;15:1337-1344.
114. Neaton JD, Grimm RH, Jr., Prineas RJ, et al. Studiul de tratament al hipertensiunii ușoare. Rezultate finale. Grupul de cercetare pentru tratamentul hipertensiunii ușoare. *JAMA* . 1993;270:713-724.
115. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, et al. Tratamentul hipertensiunii sistolice izolate: rezultatele studiului SHELL. *Presă de sânge* . 2003;12:160-167.
116. Studiul MRC de tratament al hipertensiunii ușoare: rezultate principale. Grupul de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală. *BMJ (Clin Res Ed)* . 1985;291:97-104.

23 Blocante adrenergice periferice

Orit Barrett și Talya Wolak



SISTEMUL NERVOS SIMPATETIC ÎN HIPERTENSIUNE

Ideea că fibrele simpatice se găsesc pe peretele vascular și când sunt stimulate provoacă vasoconstricție a fost propusă în 1840. [1] Activitatea acestor fibre este una dintre componentele care controlează rezistența vasculară periferică. [2] Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic este bine descrisă nu numai la pacienții hipertensivi, ci și la subiecții cu risc de a evolua spre hipertensiune arterială, [3] și anume indivizi normo- -tensivi cu antecedente familiale de hipertensiune arterială [4,5] și cei cu hipertensiune de haină albă. [6]

Volumul adrenergic ridicat la pacienții hipertensivi este atribuit : (1) ratei sporite de spillover din joncțiunile neuroeficiente și secreția de norepinefrină crescută rezultată de la terminalele nervoase simpatice [7] ; (2) tonus vagal afectat și activitate parasimpatică redusă [8] ; și (3) creșterea impulsului adrenergic central și a traficului nervos simpatic periferic către circulația mușchilor scheletici. [9]

La pacienții cu hipertensiune arterială susținută, impulsul simpatic ridicat este demonstrat în toate subgrupele populației hipertensive : bărbați, femei, diabetici și cei cu sindrom metabolic, tineri și bătrâni. [3] Mai mult, gradul impulsiunii simpatice are o corelație pozitivă cu severitatea hipertensiunii arteriale [10] și cu complicații hipertensive , în special hipertrofie ventriculară stângă. [11]

RECEPTORI ALFA ADRENERGICI

Receptorii alfa adrenergici (α -AR) sunt activați de catecolaminele epinefrină și norepinefrină. AR alfa și beta sunt împărțite în subclase: α_1 -AR– α_1 A-AR, α_1 B-AR și α_1 D-AR; a2 -AR– a2A - AR, a2B - AR și a2C - AR ; și β -AR– β1 - AR, β2 - AR și β3 - AR. Majoritatea celulelor din corpul uman exprimă cel puțin una dintre cele nouă subclase AR. α - AR- *urile* sunt compuse din α_1*-AR* și α_2*-AR.* α_1*-AR sunt postsinaptice* . Activarea lor are ca rezultat eliberarea de norepinefrină și vasoconstricție. α *2* -AR sunt localizate în zonele presinaptice și postsinaptice . Când sunt localizate presinaptic, ele inhibă eliberarea de norepinefrină, în timp ce atunci când sunt localizate postsinaptic, cresc eliberarea de norepinefrină și mediază vasoconstricția și venoconstricția. [12]

ALPHA 1 -RECEPTORI ADRENEGICI: DISTRIBUȚIA ORGANELOR ȘI ACTIVITATEA

α_1 -AR sunt exprimate în diferite organe, inclusiv creier, inimă, ficat, rinichi, prostată, splină și vasele de sânge. Activarea α_1 -AR mediază modularea neurotransmisiei, precum și reglarea sistemului cardiovascular și a metabolismului. [13]

Vasele de sânge sistemice

Toate α_1 -AR joacă un rol în reglarea tonusului vascular. Cu toate acestea, cea mai mare contribuție la tonusul vascular este

realizat de subclasele α_1 A-AR și α_1 D-AR; α_1 A-AR sunt localizate în arterele de distribuție (arterele mezenterice și renale) iar α_1 D-AR sunt localizate în arterele conductoare mari (aorta, carotida), precum și în arterele coronare. Expresia subclasei α_1 B-AR este minoră în structura vasculară, dar este crescută la persoanele în vârstă (>65 de ani). [14-17]

Circulația cerebrală

Arterele cerebrale sunt bogat inervate cu fibre nervoase simpatice. [18] Modularea adrenergică a fluxului sanguin cerebral este delicată și complexă. Complexitatea autoreglării vasculare cerebrale simpatice este demonstrată în continuare prin studii care utilizează un vasopresor/agonist α -AR. O perfuzie de fenilefrină (un vasopresor selectiv α 1-adrenergic) a dus la o creștere a tensiunii arteriale sistemice și a vitezei fluxului sanguin în artera cerebrală medie, dar la o scădere a oxigenării lobului frontal. [19] Utilizarea norepinefrinei a dus la un efect și mai proeminent asupra autoreglării vasculare cerebrale, secundar creșterii tensiunii arteriale sistemice; există o scădere atât a vitezei medii de curgere a arterei cerebrale medii cât și a oxigenării cerebrale. [20] Blocarea α_1 -AR, pe de altă parte, perturbă și autoreglementarea cerebrală, în principal în timpul hipotensiunii [21] și exercițiu. [22]

Alfa 1 - Receptorii adrenergici și inima

Diverse studii in vitro și pe animale demonstrează rolul α_1 -AR ca fiind cardioprotector. α_1 -AR sunt implicate în inhibarea apoptozei miocitelor, îmbunătățirea sintezei proteinelor, îmbunătățirea metabolismului glucozei și contractilitatea cardiacului. [23] Inima conține toate cele trei subclase de α_1 -AR: α_1 A-AR și α_1 B-AR se găsesc în principal în miocite, [24] în timp ce α_1 D-AR sunt localizate în coronare. [25] α_1 -AR miocardice au un rol important în creșterea normală postnatală a inimii și au efecte protectoare în timpul stresului cronic, inclusiv insuficiența cardiacă. În situația de insuficiență cardiacă, abundența α_1 -AR și funcția lor este intactă sau crescută, spre deosebire de β -AR, care scad în abundență de dans și funcție. [24] Aceste descoperiri experimentale ar putea pune în lumină observația că, în studiile clinice umane la scară largă, utilizarea antagoniștilor α1 - AR a fost asociată cu o incidență crescută a insuficienței cardiace. [26] Deși blocarea β - AR este benefică în disfuncția ventriculară stângă, blocarea α_1- AR-uri probabil elimină efectul lor compensator în insuficiența cardiacă.

alfa 1 : efecte metabolice

α1 - AR a fost asociată cu efecte semnificativ favorabile asupra profilului lipidic seric. Scăderea colesterolului total (aproximativ 5%), a colesterolului din lipoproteine cu densitate joasă (LDL) (aproximativ 5%) și a trigliceridelor (aproximativ

5%), iar creșterile de lipoproteine de înaltă densitate (HDL) cholesterol (aproximativ 4%) sunt tipice. [26-28] Aceste modificări apar imediat după ce pacienții încep terapia și sunt susținute atâta timp cât medicamentul este continuat. Ele sunt exprimate prin mecanisme multiple, inclusiv: (1) o creștere a numărului de receptori de colesterol LDL și a activității lipoprotein lipazei; (2) o scădere a sintezei atât a colesterolului LDL, cât și a colesterolului cu lipoproteine cu densitate foarte scăzută; și (3) o reducere a absorbției colesterolului alimentar. [29,30] În plus, oxidarea LDL-colesterolului poate fi inhibată de doi metaboliți hidroxilați diferiți ai doxazozinei. În mod similar, tratamentul cu un blocant $\alpha 1$ - AR are efecte favorabile asupra sensibilității la insulină la pacienții hipertensivi. [31-34]

În studiul Antihypertensive and Lipid-Lowering [pentru a preveni] Heart Attack Trial (ALLHAT), așa cum sa constatat în studiile anterioare , s-a observat o reducere semnificativă ($p < 0{,}001$) a glicemiei medii a jeun la pacienții cărora li s-a administrat doxazozină (de la 122 mg/dL inițial la 117 mg/dL la pacienții tratați cu 114 mg/dL la 114 ani cu experiență). crește de la 123 mg/dL la momentul inițial la 125 mg/dL la 4 ani. [27] Un studiu japonez din 2009 a constatat un efect benefic semnificativ asupra rezistenței la insulină (evaluat prin evaluarea modelului homeostatic-rezistența la insulină [HOMA-IR]) atunci când un blocant $\alpha 1$ - AR a fost adăugat la regimul antihipertensiv al pacienților (comparativ cu pacienții la care nu s-a făcut nicio modificare în tratamentul existent). În analiza multivariată, modificarea HOMA-IR a fost asociată în mod independent și semnificativ cu TA de dimineață (beta = 0,15, $p = 0{,}016$) [35] (Tabelul 23.1). Efectele metabolice ale terapiei cu blocante $\alpha 1$ - AR pot fi cele mai relevante la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat și/sau sindrom metabolic . Pentru această populație, tratamentul cu un blocant α_1 -AR este asociat cu lipide serice mai scăzute și control glicemic îmbunătățit și funcție endotelială. [36,37] Un studiu publicat recent a constatat că utilizarea blocanților α_1 -AR pentru tratamentul hipertensiunii a dus la o incidență semnificativ mai mică a diabetului zaharat nou debut la femeile cu boală coronariană. [38]

Alfa $_1$ -Blocanți ai receptorilor adrenergici și cancer

Quinazolina, un compus format din două inele aromatice simple cu șase membri fuzionate, prezintă activități hipotensive și anticanceroase. Blocanții $\alpha 1$ - AR prazosin, doxazosin și tera zosin sunt medicamente pe bază de chinazolină. [39]

α_1 -AR au fost dovediți a avea eficacitate antitumorală prin inducerea apoptozei în celulele benigne și maligne de prostată, [17] pentru a reduce creșterea tumorii și suprimarea vascularizației tumorii într-un model de xenogrefă de cancer ovarian uman, [40] și pentru a suprima migrarea cancerului de prostată, a cancerului de sân și a celulelor gliomului, [41] precum și pentru a inhiba atât creșterea celulelor prostatei benigne cât și maligne prin reglarea în jos a expresiei receptorilor androgeni. [42] Aceste date susțin utilizarea blocanților α_1 -AR pe bază de chinazolină ca medicamente antihipertensive sigure la pacienții cu afecțiuni maligne.

INDICAȚII CLINICE ȘI EFECTE ADVERSE

Blocanții α_1 -AR disponibili ca medicamente antihipertensive includ: prazosin, terazosin și doxazosin. Alfuzosin, silodosin și tamsulosin sunt uroselective și, prin urmare, rezervate hiperplaziei benigne de prostată (HBP) și simptomelor tractului urinar inferior (LUTS) [43] (Tabelul 23.2).

Hipertensiune arterială

Din a doua jumătate a secolului al XX-lea și până la începutul secolului curent (2000), blocanții $\alpha 1$ - AR au fost utilizați pe scară largă și considerați medicamente antihipertensive sigure și eficiente . Efectul lor de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut de numeroase studii clinice publicate de la mijlocul anilor 1970 care au demonstrat o scădere a tensiunii arteriale dependentă de doză mult mai mare în comparație cu placebo, [44.] și a constatat că proprietățile lor antihipertensive nu au fost afectate de vârsta, rasa sau activitatea reninei plasmatice a pacienților. Blocanții $\alpha 1$ - AR au fost utilizați fie ca monoterapie, fie în combinație cu alte antihipertensive

TABLE 23.1 Alpha-Adrenergic Receptors-Mediated Medications

	DRUG NAME	DOSE ADMINISTRATION	HALF-LIFE	OTHER CLINICAL INDICATIONS	SPECIAL CONSIDERATIONS
α_1-AR blockers	Prazosin	2-20 mg/day Every 8-12 hours	3 hours	PTSD nightmares and sleep disruption. BPH, Raynaud phenomenon	
	Terazosin	1-5 mg/day Every 24 hours	12 hours	BPH	Increased risk for hypotension with PDE-5-inhibitors
	Doxazosin	1-16 mg/day Every 24 hours	20 hours	BPH, ureteral calculi expulsion	Increased risk for hypotension with PDE-5-inhibitors
α_2-AR agonists	Clonidine	Oral: 0.1-0.2 mg Every 12 hours Patch 0.1-0.3/24 hours Applied every 7 days	16 hours	Nicotine withdrawal, Tourette syndrome, pain management (epidural infusion), ADHD	
	Methyldopa	Oral: 250 mg-3gr Every 8-12 hours IV: 250-1000 mg 6-8 hours	24-48 hours		
Non selective-AR blockers	Phenoxybenzamine	20-40 mg every 8-12 hours	24 hours		Preoperative pheochromocytoma
	Phentolamine (used only IV)	5 mg	20 min		Pheochromocytoma Before and during surgery.

ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; *AR,* adrenergic receptors; *BPH,* benign prostatic hyperplasia; *IV,* intravenous; *PDE,* phosphodiesterase; *PTSD,* posttraumatic stress disorder.

TABLE 23.2 α1-AR Blockers Therapy: Statistically Significant Benefits and Adverse Events Form Clinical Trials

REF.	METHODS AND AIMS	RESULTS	ADVERSE EVENTS
26	A randomized, double-blind, active-controlled clinical trial Evaluation of the incidence of CVD in patients with hypertension and at least one other CHD risk factor who are receiving first-line treatment with either doxazosin or chlorthalidone A total of 24,335 patients were included.	• Doxazosin showed inferiority in lowering BP compared with chlorthalidone.	• Doxazosin was associated with higher risk of stroke and combined CVD. • Doubled risk for HF • Higher RR for angina coronary revascularization
72	• A double-blind, placebo-controlled, crossover trial • Assessment of the efficacy of an “add-on” therapy with spironolactone, bisoprolol, doxazosin, or placebo on BP-control, in patients with resistant HTN • Of 335 randomized patients, 314 had follow-up and were included in the intention-to-treat analysis	• Doxazocin is less effective in lowering BP compared with spironolactone, especially in patients with low plasma renin levels.	
89	• Un studiu multicentric, randomizat, deschis de 3 luni • Evaluarea eficacității asupra TA și a siguranței, cu tratamentul fie al alfuzozinului ca monoterapie, fie al alfuzozinei combinat cu un agent antihipertensiv, la pacienții cu diagnostic clinic de HBP/LUTS, cu sau fără tratament în curs cu medicamente antihipertensive. • 335 de pacienți cu vârsta ≥ 45 de ani. • La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sau netratată, alfuzosinul, singur sau combinat cu terapia antihipertensivă, a fost asociat cu scăderi nedorite ale TA	• In normotensive patients or those with controlled HTN, treatment with alfuzosin is effective and well tolerated in patients with BPH/LUTS, with or without antihypertensive medications. • Improvement in IPSS and in IPSS-quality of life scores	sistolică și diastolică. • Cel mai frecvent efect secundar al monoterapiei/terapiei combinate au fost cefaleea (1,47% și, respectiv, 2,14%), amețeli/amețeli posturale (5,88% și, respectiv, 4,28%), hipotensiune/hipotensiune posturală (0,74% și, respectiv, 1,43%) și sincopa (0,74% și, respectiv, 1,43%). • Evenimente adverse legate de funcția sexuală (1,47% și, respectiv, 1,43%)
35	• Studiu randomizat • Evaluarea efectului tratamentului „adăugător” cu doxazosin (comparativ cu nicio modificare a - tratamentului antihipertensiv) asupra rezistenței la insulină la pacienții cu hipertensiune arterială matinală • 611 pacienți hipertensivi tratați cu hipertensiune dimineață au fost randomizați	• Reduced insulin resistance evaluated by HOMA-IR • Reduced morning SBP • Correlation between the change in insulin resistance and the change in morning BP was relatively weak.	

TA, tensiunea arterială; *HBP,* hiperplazie benignă de prostată; *CHD,* boală coronariană; *BCV,* boli cardiovasculare; *IC,* insuficienta cardiaca; *HOMA-IR,* model homeostatic de evaluare a rezistenței la insulină; *HTA,* hipertensiune arterială; *LUTS,* tractul urinar inferior; *RR,* risc relativ; *SBP,* tensiune arterială sistolica.

droguri. [45-49] ALLHAT a fost primul studiu clinic pe termen lung, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu finanțare federală, care a evaluat doxazosin, un blocant α1 - AR, ca terapie antihipertensivă inițială pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare (CV). [50] ALLHAT a evaluat patru clase diferite de medicamente antihipertensive de primă linie (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei [ACE-I], antagoniști de calciu, blocanți α1 - AR și diuretice de tip tiazidic), comparând incidența evenimentelor CV la subiecții hipertensivi cu risc crescut sau cu vârsta mai mare de 55 ani. În 2000, Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui a ordonat întreruperea promptă a brațului ALLHAT cu blocant α1 - AR cu doxazosin, deoarece nu numai că doxazosinul a arătat o inferioară scădere a TA în comparație cu clortalidona, dar, mai important, a fost asociat cu o incidență cu 25% mai mare a bolilor cardiovasculare combinate (CVD). O componentă majoră a acestei diferențe de tratament în ceea ce privește rezultatele BCV a fost o creștere de două ori a riscului de insuficiență cardiacă (IC) cu doxazosin, care rămâne foarte semnificativă, cu o creștere de 66% a riscului chiar și după luarea în considerare doar a incidentelor de IC spitalizate sau fatale. Efectul diferențial al tratamentului asupra IC a fost observat în mod constant în fiecare dintre subgrupurile prespecificate (vârstă, sex, rasă/etnie și statut diabetic) (Tabelul 23.2) .

S-au observat tendințe adverse semnificative și pentru alte obiective secundare, inclusiv accident vascular cerebral și boala coronariană combinată. [26,51] Analizele suplimentare confirmă constatările de exces de IC cu tratamentul cu doxazozină. [27,52-57] În urma publicării - ALLHAT, a fost generată multă dezbatere cu privire la designul studiului acestuia (retragerea diureticelor, care ar putea avea a demascat simptomele IC, la participanții care urmau terapie antihipertensivă înainte de randomizare) și validitatea diagnosticului IC în studiu. [58-61] Cu toate acestea, acest studiu a fost principala forță motrice pentru modificarea ghidurilor pentru hipertensiune arterială. În urma publicării sale, au fost lansate recomandări clinice împotriva utilizării blocanților α1 - AR ca agenți de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, iar utilizarea blocanților α1 -AR ca medicamente antihipertensive a scăzut dramatic la nivel mondial. [62]

În perioada post-ALLHAT, deși blocanții α1 - AR nu au fost poziționați în prima linie de tratament antihipertensiv , o serie de studii (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension [AASK] [63]. și reducerea obiectivelor în diabetul non-insulino-dependent cu antagonistul angiotensinei II Losartan [RENAAL] [64] studiu) au demonstrat beneficiul blocanților α1 - AR în scăderea TA la pacienții hipertensivi necontrolați. Blocanții α 1 -AR au fost utili ca medicamente antihipertensive „adăugătoare”.

Analiza observațională a datelor din cadrul multicentric, internațional, randomizat Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trail (ASCOT), efectuată pe indivizi cu hipertensiune arterială și un factor de risc CV suplimentar (dar fără istoric de boală coronariană), a arătat că terapia cu blocant al sistemului terapeutic gastrointestinal (GITS) de linia a treia este sigură și eficientă, cu o reducere/scădere aproape a TA, cu o scădere/reducere aproape a TA. Hg atins la toti pacientii. Expunerea la doxazozină nu pare să fie asociată cu un risc excesiv de insuficiență cardiacă sau alte rezultate adverse CV. [28] Deși rezultate favorabile cu tratamentul cu blocant

TABLE 23.3 Summary of Current Guidelines

GUIDELINE	YEAR	SUMMARY OF RECOMMENDATIONS
The American Eight Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-8)	2014	• α-blockers are not recommended as first-line therapy because initial therapy with $α_1$-blockers resulted in adverse combined cardiovascular, HF, and cerebrovascular outcomes. • α-blockers are not listed as an optional treatment for resistant HTN.
The European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (ESH/ESC)	2013	• The $α_1$-blocker doxazosin should be considered for the treatment of resistant HTN (class IIa) (level B).
The British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2011	• α-blocker can be used as a fourth-line treatment for hypertension.
The Canadian Hypertension Education Program Recommendations (CHEP)	2015	• α-blockers are not recommended as first-line therapy for uncomplicated HTN or as monotherapy (grade A). • For uncontrolled BP with a combination of 2 or more first-line agents, or if there are adverse effects, α-blockers may be added (grade D).

BP, Blood pressure; *HF,* heart failure; *HTN,* hypertension.

$α_1$-AR, inclusiv controlul TA și efectele metabolice benefice, [31,61] au fost arătate în studiul ASCOT și studii similare, [65] nu au reușit să convingă grupurile medicale să schimbe liniile directoare stabilite anterior. Cele opt comitete naționale mixte pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC-8) au urmat aceeași abordare strictă adoptată de JNC-7, conform căreia blocanții $α1$ - AR nu au locul în tratamentul recomandat. [66,67]

Ghidurile europene, publicate în 2013 de Societatea Europeană de Hipertensiune și Societatea Europeană de Cardiologie (ESH/ESC), au afirmat că blocanții $α1$ - AR sunt agenți antihipertensivi eficienți și pot fi utilizați pentru tratamentul combinat cu diuretice, β -blocante, blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ECA și/sau ca parte a unui tratament combinat cu receptorii angiotensinei sau blocante multiple . ment al hipertensiunii arteriale rezistente. [68] Recomandările programului de educație pentru hipertensiune canadiană (CHEP), publicate în 2015, au adoptat aceeași abordare ca și ghidurile ESH/ESC, recomandând utilizarea blocanților $α_1$-AR ca tratament opțional de linie a treia în regimurile multimedicamente, [69.] întrucât, în cele mai recente ghiduri britanice, publicate în 2011 de Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE), blocanții $α_1$-AR sunt localizați mai jos pe arborele de tratament, ca opțiune terapeutică de a patra linie [70] (Tabelul 23.3).

Conform ghidurilor menționate mai sus, principala utilizare a blocanților $α_1$-AR este ca agent „adăugător" în regimurile de tratament al hipertensiunii arteriale. Când se tratează pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, clinicienii se confruntă cu întrebarea care tratament suplimentar, un antagonist de aldosteron sau un blocant $α1$ - AR, este cel mai bun. În 2012, a fost realizat un studiu retrospectiv cu scopul de a răspunde la această întrebare. Anchetatorii au evaluat eficacitatea unui algoritm bazat pe mecanism pentru tratamentul HTN rezistent. Studiul a inclus 27 de pacienți cu HTA rezistentă, care, pe baza judecății clinice, folosind indiciile excesului de volum și hipertensiunea neurogenă, au primit una dintre cele trei intervenții terapeutice: (1) întărirea regimului diuretic, de obicei prin intermediul unui agent care economisește potasiu; (2) terapie combinată care a inclus atât un α- blocant, cât și un β -blocant; sau (3) ambele aceste două intervenții. Rezultatele studiului indică faptul că controlul TA în hipertensiunea arterială rezistentă poate fi realizat prin două opțiuni de tratament foarte diferite și că cheia succesului este selecția logică a medicamentelor, realizată prin identificarea pacienților cu cea mai mare sau mai puțin probabilitate de a răspunde la fiecare tratament. [71]

Studiul PATHWAY-2 a examinat aceeași problemă, dar prospectiv . Acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat, încrucișat, cu 285 de participanți, a comparat diferite tratamente medicamentoase active: spironolactonă, doxazozină, bisoprolol și un plas cebo, ca tratamente de linie a patra „suplimentare" pentru hipertensiune rezistentă. Analizele cu intenția de a trata demonstrează că spironolactona a fost semnificativ mai eficientă în realizarea
controlul tensiunii arteriale comparativ cu placebo, bisoprolol și doxazosin (toate $p < 0{,}0001$). Superioritatea spironolactonei a fost observată în special la pacienții cu niveluri mai scăzute ale reninei plasmatice [72] (Tabelul 23.2).

Aceste două studii evidențiază importanța medicinei personalizate la pacienții hipertensivi. De obicei, atunci când un pacient hipertensiv are nevoie de un al patrulea medicament pentru controlul tensiunii arteriale, este nevoie de judecată clinică pentru a evalua dacă se va bucura de reducerea volumului (blocarea aldosteronului va fi eficientă) sau dacă blocarea simpatică cu blocante $α_1$-AR va fi mai utilă. [73] Un alt studiu care a examinat siguranța cardiacă a blocanților $α_1$-AR la pacienții hipertensivi a demonstrat importanța abordării medicinei personalizate. Acest studiu a inclus peste 19.000 de pacienți hipertensivi și a evaluat efectul blocanților $α_1$-AR asupra rezultatului cardiac la pacienții care au fost supuși anterior testării imagistice de perfuzie miocardică computerizată cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT MPI), care evaluează cu acuratețe reversibilitatea defectelor de perfuzie cardiacă (ischemie). Rezultatele studiului au arătat că blocanții $α_1$-AR sunt siguri ca terapie antihipertensivă la pacienții cu un grad ușor sau orice grad de ischemie cardiacă fixă. Cu toate acestea, la pacienții cu ischemie mai substanțială (moderată până la severă), tratamentul cu doxazozină pentru HTA a fost asociat cu un risc crescut de rezultate cardiace adverse (moarte cardiacă și IM) (raportul de risc [HR] 1,5; incidența de încredere 95% [CI], 1,14 până la 1,98). [74] Acest studiu susține rezultatele studiilor anterioare care demonstrează eficacitatea și siguranța tratamentului cu blocante $α1$ - AR în regimuri combinate, chiar și în prezența insuficienței cardiace ușoare până la moderate. [65,75]

Recent, studiul randomizat al controlului tensiunii arteriale intensive versus standard (procesul „SPRINT") a demonstrat că la pacienții nediabetici cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, țintirea unei tensiuni sistolice mai mici de 120 mm Hg, în comparație cu mai puțin de 140 mm Hg, a dus la rate mai scăzute de evenimente cardiovasculare majore și nonfatale. Pentru a atinge ținta dorită a tensiunii arteriale, blocanții $α_1$-AR au fost incluși în regimul medical în ambele brațe ale studiului: 10,3% dintre pacienții din grupul intensiv și 5,5% dintre pacienții din grupul standard. Au fost mai puține evenimente cardiovasculare în grupul de terapie intensivă și incidența insuficienței cardiace a fost cu 38% mai mică. [76] Acest studiu recent de referință confirmă siguranța blocanților $α_1$-AR ca medicamente suplimentare la pacienții cardiovasculari cu risc crescut. Conform datelor de mai sus, blocanții $α1$ - AR nu sunt în prima linie pentru tratarea hipertensiunii, dar pot fi utilizați ca medicamente suplimentare la pacienții hipertensivi cu hipertensiune arterială rezistentă care nu și-au atins ținta de tensiune arterială sub tratament cu ACE-I/blocante ale receptorilor angiotensinei, blocante ale canalelor de calciu și diuretice. Sunt eficiente în principal la pacienții cu dovezi de impuls simpatic ridicat.

α2 - AR: Agoniștii α2 - AR sunt medicamente simpatolitice centrale și sunt tratați în detaliu în Capitolul 26 . Aceste medicamente reduc tensiunea arterială prin activarea α_2 -AR presinaptică în medula ventrolaterală rostrală, determinând o scădere a activității nervului simpatic central și periferic, rezultând o reducere a frecvenței cardiace, a contractilității miocardice și a rezistenței periferice. Agoniștii α2 - AR utilizați ca medicamente antihipertensive sunt clonidina, metandopa , guanfacina și guanabenz. [43,76] Clonidina, un medicament agonist α2 - AR utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale, își produce efectul farmacologic în sistemul nervos central nu numai prin interacțiunea cu receptorii α2 - AR, ci și prin activarea receptorilor centrali de imidazolină. [77] Receptorul de imidazolină-1(I-1) se găsește în amonte de a2 - AR. Receptorii I-1 suprimă fluxul simpatic la nivelul neuronilor simpatici postganglionari. [78]

Siguranța cardiacă

În anii 1970, Prazosin (un blocant α_1 -AR utilizat frecvent) s-a descoperit că ameliorează insuficiența cardiacă și congestia pulmonară ca urmare a preîncărcării și postîncărcării reduse. De asemenea, a redus presiunea de umplere a ventriculului stâng și rezistența vasculară sistemică, a îmbunătățit indicele cardiac, eficiența cardiacă a activității de accident vascular cerebral și indicele de consum de oxigen miocardic. [79,80] Cu toate acestea, un deceniu mai târziu, în Studiul Cooperativ al Administrației Veteranilor (V-HEFT I), efectuat pe 642 de pacienți cu insuficiență cardiacă, Prazosin nu a reușit să îmbunătățească supraviețuirea în comparație cu un placebo, în timp ce un tratament combinat de dinitrat de izosorbid cu hidralazină a redus mortalitatea. [81] Mai târziu, în studiul ALLHAT, doxazosinul blocant α_1 - AR a fost exclus în primul rând din cauza creșterii evenimentelor de insuficiență cardiacă în acest grup de studiu. [26] Cu toate acestea, atunci când un blocant α_1 -AR este utilizat ca un medicament suplimentar, acesta poate avea efecte cardiace benefice. Ikeda și colab. a arătat că blocantul α_1 -AR doxazosin ca terapie „adăugată” nu numai că a îmbunătățit controlul TA, dar a fost asociat și cu scăderea indicelui de masă ventricular stâng (LVMI) ($p < 0{,}001$), grosimea relativă a peretelui ($p < 0{,}001$) și rezistența la insulină (evaluată de HOMA-IR) ($p < 0{,}00{,}00$). [82]

prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare în orb CARDHIAC (CARduran en pacientes Diabéticos con HIpertensi'on Arterial no Controlada) a constatat că la pacienții cu diabet zaharat de tip II, o reducere semnificativă a LVMI ($p = 0{,}001$) a fost asociată cu tratamentul cu doxazosin, dar nu cu atenolol. [83] LVMI redus poate - contribui la un model mai favorabil al geometriei ventriculare, care poate oferi beneficii suplimentare CV la persoanele hipertensive . Noi dovezi din studii recente demonstrează în continuare că blocanții α_1 - AR ar putea avea o influență cardiacă favorabilă. Într-un studiu multicentric, randomizat, publicat în 2015, urapidil (un blocant α1 - AR și receptor 5-HT1A în urmă) a fost comparat cu nitroglicerina (NG) pentru tratamentul insuficienței cardiace complicate de hipertensiune arterială și DZ la pacienții vârstnici. Rezultatele studiului au demonstrat superioritatea urapidilului în controlul TA sistolică comparativ cu NG ($p < 0{,}05$). Mai mult decât atât, tratamentul cu urapidil a fost asociat cu o fracție de ejecție mai mare (t = 2,206, $p < 0{,}05$), indice cardiac (t = 2,206, $p < 0{,}05$ și t = 3,13, $p < 0{,}05$) și volumul diastolic stâng (t = -3,014, $p < 0{,}014$, $p < 0{,}05$), peptide natriuretic inferior N-terminal (NT-proBNP) niveluri (t = 2,206, $p < 0{,}05$) în comparație cu tratamentul NG. [84]

Luate împreună, rezultatele studiului de referință ALLHAT și ale studiilor ulterioare ar putea conduce la concluzia că blocantele α_1 -AR nu sunt recomandate ca medicament inițial de elecție pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, în același timp, trebuie amintit că acestea au efecte benefice asupra rezultatului cardiac, inclusiv insuficiența cardiacă, atunci când sunt luate ca parte a unui regim antihipertensiv cu mai multe medicamente. Acest efect favorabil este probabil atribuit îmbunătățirii controlului tensiunii arteriale, factorul principal care previne disfuncția diastolică.

Hiperplazie benignă de prostată/Simptome ale tractului urinar inferior și hipertensiune arterială

Utilizarea blocanților α_1 -AR pentru tratamentul HBP simptomatice și LUTS a fost studiată în mod adecvat și sa dovedit a fi eficientă pentru această indicație. [85-87]

Din punct de vedere farmacologic, blocanții α1 - AR se leagă de α1 - AR foarte concentrat prezent în prostată, vezică urinară și gât, ducând la relaxarea mușchiului neted și reducând astfel rezistența la fluxul de urină. [88] Datorită utilizării lor frecvente la populația în vârstă, care suferă și de hipertensiune arterială, eficacitatea și profilul lor de siguranță la pacienții hipertensivi cu HBP/STUI sunt importante.

Rezultatele unui studiu de cohortă, prospectiv, multicentric, au arătat că tratamentul HBP/LUTS cu blocant uroselectiv α_1 -AR alfuzosin în monoterapie în combinație cu terapia antihipertensivă este eficient și are doar un efect marginal asupra tensiunii arteriale la pacienții normotensivi și la pacienții cu hipertensiune arterială controlată. La pacienții cu hipertensiune arterială netratată sau necontrolată, a fost documentată o scădere semnificativă a TA sistolică și diastolică, cu o reducere medie pe 12 săptămâni de -11,3 mm Hg în TA sistolică și -5,1 mm Hg în TA diastolică în subgrupul de hipertensiune arterială netratată și scăderi medii ale TA sistolică și diastolică -9,29 mm Hg Hg. respectiv, în subgrupul de hipertensiune arterială necontrolată (ambele $p < 0{,}001$). Autorul a concluzionat că, deși este sigur și eficient să se înceapă tratamentul cu blocante uroselective α_1 -AR la pacienții normotensivi și hipertensivi controlați fără o evaluare suplimentară, pacienții cu hipertensiune arterială netratată sau necontrolată ar trebui să fie supuși unei evaluări atente înainte de inițierea tratamentului cu blocante uroselective α_1 -AR pentru HBP/LUTS [89.] (Tabelul 23.2).

Feocromocitom

Tratamentul cu feocromocitom este acoperit pe larg în Capitolul 15 . Înainte de operație, este necesar un control adecvat al tensiunii arteriale pentru a evita o criză hipertensivă în timpul intervenției chirurgicale și pentru a îmbunătăți rezultatele morbidității și mortalității. Deși nu există un consens cu privire la medicamentele preferate pentru controlul preoperator al tensiunii arteriale, tratamentul inițial cu blocanți α -AR este larg acceptat, cu o preferință pentru α -blocantele neselective fenoxibenzamină. Alți blocanți selectivi a $_1$ -AR , cum ar fi prazosin, terazosin și doxazosin, pot fi, de asemenea, utilizați, deși doxazosină în doză mare este preferată față de agenții cu acțiune mai scurtă pentru a reduce riscul de spargere în timpul creșterilor de catecolamine. În ciuda blocajului alfa preoperator , răspunderea hemodinamică poate apărea în continuare intraoperator, în special în timpul manipulării tumorii. [90,91] Acest fapt a fost confirmat într-un studiu retrospectiv publicat recent, în care 48 de pacienți cu feocromocitom au fost tratați cu dox azosin în cadrul perioperator. Rezultatele acestui studiu au arătat că blocarea adrenergică prin blocante selective de α_1 -AR nu a prevenit pe deplin criza hipertensivă intraoperatorie, dar a fost asociată cu episoade scurte fără complicații cardiovasculare majore. [92]

Efecte adverse

Studiile ample controlate cu placebo au arătat scăderi foarte ușoare ale hemoglobinei, hematocritului, numărului de leucocite, proteinelor totale serice și ale nivelurilor de albumină, care au fost în general atribuite retenției ușoare de lichide și hemodiluției rezultate. Tratament prelungit (de exemplu, ca în ALLHAT [26] sau ASCOT [28]) nu a condus la nicio îngrijorare pe termen lung cu privire la acești parametri. Modificările concentrațiilor serice de potasiu au fost minore și neconcludente în mai multe studii. Creșterea nivelului creatininei plasmatice a fost evidentă, dar nu a avut semnificație clinică.

În timpul studiilor cu placebo, următoarele simptome au apărut la mai mult de 5% din populația hipertensivă tratată cu blocant α1 - AR : amețeli, dureri de cap, oboseală/stare de rău,

TABLE 23.4 **Alpha$_1$-Adrenergic Receptors Blocker: Common Adverse Effects**

	DIZZINESS	HEADACHE	FATIGUE/MALAISE
Doxazosin	19%	14%	12%
Prazosin	10%	8%	8%
Terazosin	19%	16%	11%

TABLE 23.5 **Complications Associated With Alpha$_1$-Adrenergic Receptors Blocker Therapy**

Hip Fracture

RESULTS	STUDY GROUP	REF.
• Adverse events were more frequent during the four consecutive months after treatment with α_1-AR blockers was initiated, compared with the time before drug initiation (1.82 vs 0.02 events per 10,000 person-days). Higher risk for adverse effects was seen in patients with prior initiation of other antihypertensive medication.	• A cohort of 53,824 men with a medical office-generated diagnosis code for LUTS/BPH	97
• α_1-AR blockers and hip fracture was found in men who were treated with α_1-AR blockers for cardiovascular disease (adjusted OR 2.8, 95% CI: 1.4-5.4), but not when provided for men with a diagnosis of BPH (adjusted OR 1.0, 95% CI: 0.4-2.5).	• The UK General Practitioners Research; case-control study including 4571 cases in each arm	98
• Incident rate ratio of hip/femur fractures within the first 21 days after exposure to α_1-AR blocker treatment was 1.36 (p = 0.017, 95% CI: 1.06-1.74), compared with the unexposed period.	• Taiwan's National Health Insurance claims database data on 5875 elderly patients without hypertension	99

Cerebral Hypoperfusion and Ischemic Stroke

RESULTS	STUDY GROUP	REF.
• An increased risk of ischemic stroke during the first 21 days following treatment initiation with α_1-AR blockers was found among the whole study population (adjusted IRR 1.40, 95% CI, 1.22-1.61), with more substantial risk in patients without any other antihypertensive treatment (adjusted IRR 2.11, 95% CI, 1.73-2.57). Patients with underlying hypertension appeared to be tolerant of the first dose effect of α_1-AR blockers.	• National Health Insurance claims database of Taiwan, information on 7502 men (mean age 71) case series study.	100

α_1-AR, Alpha$_1$-adrenergic receptors; *BPH,* benign prostatic hyperplasia; *CI,* confidence interval; *IRR,* incidence rate ratio; *LUTS,* lower urinary tract; *OR,* odds ratio; *UK,* United Kingdom.

și palpitații (Tabelul 23.4) . Blocanții α 1 -AR trebuie utilizați seara, de preferință înainte de culcare, crescând probabilitatea ca pacienții să rămână în decubit timp de câteva ore și reducând astfel riscul de sincopă. Această practică ar trebui recomandată mai ales pentru prima doză, când dilatarea vasculară și reducerea întoarcerii venoase sunt cele mai semnificative. Acest „fenomen al primei doze" se atenuează adesea în timp, dar poate reapărea odată cu creșteri rapide ale dozei sau reinițierea tratamentului după întreruperea terapiei. Doxazosin GITS pare să aibă un risc mai mic de această problemă, probabil pentru că doxazosin este eliberat lent din comprimat. [93] Acest lucru permite administrarea unei doze terapeutice la inițierea terapiei și elimină necesitatea titrarilor de doze multiple.

Fractura de șold, hipoperfuzia cerebrală și accidentul vascular cerebral ischemic sunt evenimente adverse severe care sunt asociate cu sincopa și amețeli. Mai multe studii observaționale la scară largă au examinat posibila asociere a terapiei cu blocante α1 - AR cu aceste complicații (rezumate în Tabelul 23.5) .

O altă complicație rară, dar severă a utilizării blocantului α 1 -AR este sindromul irisului floppy intraoperator (IFIS). Aceasta este o - complicație oftalmologică care apare în timpul extracției cataractei și este asociată cu complicații intraoperatorii care pot duce la rezultate postoperatorii slabe. Acest sindrom complică aproximativ 1% dintre pacienții care suferă o intervenție chirurgicală pentru cataractă. Baza fiziopatologică a sindromului este considerată a fi legată de pierderea tonusului mușchiului dilatator, care apare ca urmare a blocării α 1 -AR postsinaptice care predomină în mușchiul neted dilatator al irisului, ducând la contracția pupilei. [94] IFIS poate complica pacienții tratați cu toate tipurile de blocanți α1 - AR, dar este cel mai puternic asociat cu blocantul α1 - AR uroselectiv tamsulosin. [95,96]

Doar un număr mic de interacțiuni medicament-medicament cu blocant α 1 -AR sunt de importanță clinică. Hipotensiunea arterială poate fi precipitată sau exacerbată atunci când un blocant alfa 1 -AR este administrat concomitent cu orice inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (inhibitor PDE5), deși numai tadalafilul și vardenafilul sunt contraină în mod specific în acest caz. Verapamilul și blocanții α1 - AR pot produce mai multă hipotensiune ortostatică și amețeli decât oricare dintre medicamentele în monoterapie. Femeile aflate în postmenopauză cu sindrom de relaxare pelviană pot prezenta incontinență urinară rezultată din relaxarea mediată de blocantul α 1 - AR a ieșirii vezicii urinare; acest lucru poate apărea și în tipuri mai neobișnuite de disfuncție a vezicii urinare, indiferent de sex.

Referințe

1. Parati G, Esler M. Sistemul nervos simpatic uman: relevanța sa în hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. *Eur Heart J.* 2012;33:1058-1066.
2. Charkoudian N, Joyner MJ, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM, Wallin BG. Echilibrul între debitul cardiac și activitatea nervoasă simpatică la oamenii în repaus: rol în reglarea presiunii arteriale. *J Physiol.* 2005;568(Pt 1):315-321.
3. Mancia G, Grassi G. Sistemul nervos autonom și hipertensiunea arterială. *Circ Res.* 2014;114:1804-1814.
4. Horikoshi Y, Tajima I, Igarashi H, Inui M, Kasahara K, Noguchi T. Sistemul adreno-simpatic, predispoziția genetică la hipertensiune și stres. *Am J Med Sci.* 1985;289:186-191.
5. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, et al. Modificări baroreflexe afectate ale activității nervoase simpatice musculare la adolescenții care au antecedente familiale de hipertensiune arterială esențială. *J Hypertens Suppl.* 1988;6:S525-S528.
6. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Mecanisme neuronale simpatice în hipertensiunea cu haină albă. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:126-132.
7. Grassi G. Evaluarea impulsului cardiovascular simpatic în hipertensiunea umană: realizări și perspective. *Hipertensiune arterială.* 2009;54:690-697.
8. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasimpathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulație.* 1971;44:413-418.
9. Floras JS, Hara K. Caracteristicile simpatice neuronale și hemodinamice ale subiecților tineri cu hipertensiune arterială esențială ușoară. *J Hipertens.* 1993;11:647-55.
10. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relația dintre activitatea simpatică centrală și etapele hipertensiunii umane. *Sunt J hipertens.* 2004;17:217-22.
11. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relația dintre unitatea simpatică centrală și masa ventriculară stângă determinată de imagistica prin rezonanță magnetică în hipertensiunea esențială. *Circulație.* 2007;115:1999-2005.

12. Michelotti GA, Price DT, Schwinn DA. Reglarea receptorilor alfa 1-adrenergici: știință de bază și implicații clinice. *Pharmacol Ther.* 2000;88:281-309.
13. Cotecchia S. Receptorii alfa1-adrenergici: diversitatea rețelelor de semnalizare și reglare . *J Recepție semnal transduct Res.* 2010;30:410-419.
14. Rokosh DG, Simpson PC. Knockout al subtipului de receptor alfa 1A/C-adrenergic: alfa 1A/C este exprimat în arterele de rezistență și este necesar pentru menținerea tensiunii arteriale. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99: 9474–8479.
15. Tanoue A, Nasa Y, Koshimizu T, et al. Receptorul alfa(1D)-adrenergic reglează direct tensiunea arterială prin vasoconstricție. *J Clin Invest.* 2002;109:765-775.
16. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, et al. Reglarea specifică subtipului receptorilor alfa(1)-adrenergici vasculari umani în funcție de patul vaselor și de vârstă. *Circulație.* 1999;100:2336-2343.
17. Gradinaru I, Babaeva E, Schwinn DA, Oganesian A. Varianta genetică a adrenoceptorului alfa1a declanșează hiperproliferarea celulelor musculare netede vasculare și hipertrofia indusă de agonist prin calea de transactivare a EGFR. *PloS One.* 2015;10. e0142787.
18. Edvinsson L. Mecanisme neurogenice în patul cerebrovascular. Nervi autonomi, receptorii aminei și efectele lor asupra fluxului sanguin cerebral. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1975;427:1-35.
19. Ogoh S, Sato K, Fisher JP, Seifert T, Overgaard M, Secher NH. Efectul fenilefrinei asupra fluxului sanguin cerebral arterial și venos la subiecții sănătoși. *Clin Physio Funct Imaging.* 2011;31:445-451.
20. Brassard P, Seifert T, Secher NH. Este oxigenarea cerebrală afectată negativ de perfuzia de norepinefrină la subiecții sănătoși? *Fr. J Anaesth.* 2009;102:800-805.
21. Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL, Raven PB. Controlul neuronal autonom al vasculaturii cerebrale: hipotensiune arterială acută. *Accident vascular cerebral.* 2008;39:1979-1987.
22. Purkayastha S, Saxena A, Eubank WL, Hoxha B, Raven PB. Controlul receptorului alfa1-adrenergic al vasculaturii cerebrale la oameni în repaus și în timpul efortului. *Exp Physiol.* 2013;98:451-461.
23. Jensen BC, O'Connell TD, Simpson PC. Receptorii alfa-1-adrenergici în insuficiența cardiacă: brațul adaptativ al răspunsului cardiac la stimularea cronică cu catecolamine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;63:291-301.
24. Jensen BC, Swigart PM, De Marco T, Hoopes C, Simpson PC. Subtipuri de receptori {alfa}1-adrenergici în miocardul uman nedefectuos și nefuncțional. *Circ Insuficiență cardiacă.* 2009;2:654-663.
25. Jensen BC, Swigart PM, Laden ME, DeMarco T, Hoopes C, Simpson PC. Alfa-1D este subtipul predominant al receptorului alfa-1-adrenergic în arterele coronare epicardice umane. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1137-1145.
26. Evenimente cardiovasculare majore la pacienții hipertensivi randomizați la doxazosin vs clortalidonă: studiul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. *JAMA.* 2000;283:1967-1975.
27. Tratament antihipertensiv, hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord Cercetare colaborativă G. Diuretic versus alfa-blocant ca terapie antihipertensivă de prim pas: rezultatele finale ale studiului antihipertensiv și hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). *Hipertensiune arterială.* 2003;42:239-246.
28. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, et al. Efectul sistemului terapeutic gastrointestinal de doxazosin ca terapie antihipertensivă de linia a treia asupra tensiunii arteriale și lipidelor în studiul anglo-scandinav privind rezultatele cardiace. *Circulație.* 2008;118:42-48.
29. Hirano T, Yoshino G, Kashiwazaki K, Adachi M. Doxazosin reduce prevalența lipoproteinelor mici și dense de joasă densitate și a nivelurilor de colesterol în particule asemănătoare resturilor la pacienții nondiabetici și diabetici hipertensivi. *Sunt J hipertens.* 2001;14(9 Pt 1):908-13.
30. Kinoshita M, Shimazu N, Fujita M, et al. Doxazosin, un agent antihipertensiv alfa1-adrenergic, scade LDL oxidat seric. *Sunt J hipertens.* 2001;14:267-270.
31. Maheux P, Facchini F, Jeppesen J, et al. Modificări ale concentrațiilor de glucoză, insulină, lipide, lipoproteine și apoproteine și acțiunea insulinei la pacienții cu hipertensiune arterială tratați cu doxazosin. Comparație între indivizi non-diabetici și pacienți cu diabet zaharat non-dependent de insulina. *Sunt J hipertens.* 1994;7:416-424.
32. Huupponen R HR, Lehtonen A, Vähätalo M. Efectul doxazosinului asupra sensibilității la insulină la pacienții diabetici hipertensivi nedependenți de insulină. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43:365.
33. Hobbs FR, Khan T, Collins B. Doxazosin versus bendrofluazide: o comparație a efectelor abolice întâlnite la sud-asiaticii britanici cu hipertensiune arterială. *Br J Gen Pract.* 2005;55:437-443.
34. Derosa GDG, Cicero AFG, D'Angelo A, et al. Efectul sinergic al doxazozinei și acarbozei în îmbunătățirea controlului metabolic la pacienții cu toleranță redusă la glucoză. *Clin Drug Invest.* 2006;26:529.
35. Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y, et al. Blocarea adrenergică a îmbunătățit rezistența la insulină la pacienții cu hipertensiune arterială matinală: studiul Japan Morning Surge-1. *J Hipertens.* 2009;27:1252-1257.
36. Dell'Omo G, Penno G, Pucci L și colab. Efectele vasculare ale doxazozinei în hipertensiunea complicată cu sindrom metabolic. *Coron Artery Dis.* 2005;16:67-73.
37. Inukai T, Inukai Y, Matsutomo R, et al. Utilitatea clinică a doxazozinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 complicat de hipertensiune arterială: efecte asupra metabolismului glucozei și lipidelor. *J Int Med Res.* 2004;32:206-213.
38. Liou YS, Chen HY, Tien L, Gu YS, Jong GP. Consumul de medicamente antihipertensive și diabetul nou debut la pacienții de sex feminin cu boală coronariană: un studiu de cohortă longitudinal bazat pe populație. *Medicament.* 2015;94:e1495.
39. Patane S. Perspective în cardio-oncologie: Polypharmacology of chinazoline-based alpha1-adrenoceptor antagonists. *World J Cardiol.* 2015;7:238-242.
40. Park MS, Kim BR, Dong SM, Lee SH, Kim DY, Rho SB. Medicamentul antihipertensiv doxazo sin inhibă creșterea tumorii și angiogeneza prin scăderea semnalizării VEGFR-2/Akt/mTOR și a expresiei VEGF și HIF-1alfa. *Oncotarget.* 2014;5:4935-4944.
41. Patane S. Există un rol pentru antagoniștii alfa (1)-adrenergici pe bază de chinazolină în cardio-oncologie? *Medicamente cardiovasc Ther.* 2014;28:587-588.
42. Liu CM, Lo YC, Tai MH, et al. Blocantul KMUP-1 al receptorilor adrenergici alfa 1A/alfa 1D proiectat de piperazină și doxazozina asigură o reglare în jos a receptorului androgenic și a PSA în creșterea celulelor LNCaP prostatice și în special în xenogrefe. *Prostata.* 2009;69:610-623.
43. McComb MN, Chao JY, Ng TM. Vasodilatatoare directe și agenți simpaticolitici. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21:3-19.
44. Heran BS, Galm BP, Wright JM. Eficacitatea scăderii tensiunii arteriale a blocantelor alfa pentru hipertensiunea primară. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004643.
45. Fukiyama K, Omae T, Iimura O, et al. Un studiu comparativ dublu-orb al doxazosinului și prazosinului în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale. *Am Heart J.* 1991;121(1 Pt 2):317-322.
46. Sega R, Marazzi ME, Bombelli M, et al. Comparația noului alfuzosin alfa 1-blocant cu propranolol ca terapie de primă linie în hipertensiune arterială. *Pharmacol Res.* 1991;24:41-52.
47. Itskovitz HD. Alfa 1-blocare pentru tratamentul hipertensiunii arteriale: un megastudiu al terazo sin în 2214 setari de practică clinică. *Clin Ther.* 1994;16:490-504.
48. Neaton JD, Grimm RH Jr., Prineas RJ, et al. Studiul de tratament al hipertensiunii ușoare. rezultate finale. Tratamentul hipertensiunii ușoare grup de cercetare de studiu. *JAMA.* 1993;270:713-724.
49. Os I, Stokke HP. Efectele doxazozinei în sistemul terapeutic gastrointestinal pentru mulare față de doxazosin standard și placebo în hipertensiunea ușoară până la moderată. Grupul de studiu al investigatorilor doxazozin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33:791-797.
50. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ și colab. Motivație și design pentru tratamentul antihipertensiv și pentru scăderea lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). Grupul de cercetare ALLHAT. *Sunt J hipertens.* 1996;9(4 Pt 1):342-360.
51. Morlock R, Goodwin B, Gomez Rey G, Eaddy M. Progresie clinică, retenție urinară acută , intervenții chirurgicale legate de prostată și costuri la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată care iau terapie cu inhibitori ai 5alfa-reductazei combinată precoce versus întârziată și terapie cu blocant alfa: o analiză retrospectivă. *Clin Ther.* 2013;35:624-633.
52. Piller LB, Davis BR, Cutler JA, et al. Validarea evenimentelor de insuficiență cardiacă în tratamentul antihipertensiv și pentru scăderea lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT) participanții alocați la doxazosin și clortalidonă. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2002;3:10.
53. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD și colab. Relația dintre regimurile de tratament antihipertensiv și modificarea tensiunii arteriale cu riscul de insuficiență cardiacă la pacienții hipertensivi repartizați aleatoriu la doxazozină sau clortalidonă: analize suplimentare din Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. *Ann Int Med.* 2002;137(5 Partea 1):313-320.
54. Einhorn PT, Davis BR, Massie BM și colab. Studiul de validare a insuficienței cardiace privind tratamentul antihipertensiv și pentru scăderea lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT): diagnostic și prognostic. *Am Heart J.* 2007;153:42-53.
55. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM și colab. Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng conservată și redusă în tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. *Circulație.* 2008;118:2259-2267.
56. Grimm RH, Davis BR, Piller LB, et al. Insuficiența cardiacă în ALLHAT: medicamentul pentru tensiunea arterială la intrarea în studiu a influențat rezultatul? *J Clin Hypertens.* 2009;11:466-474.
57. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, et al. Rolul diureticelor în prevenirea insuficienței cardiace: Studiul Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. *Circulație.* 2006;113:2201-2210.
58. Poulter N, Williams B. Doxazosin pentru managementul hipertensiunii arteriale: implicații ale constatărilor studiului ALLHAT. *Sunt J hipertens.* 2001;14(11 Pt 1):1170-2.
59. Messerli FH. Implicațiile întreruperii tratamentului cu doxazozină în brațul ALLHAT. Tratament antihipertensiv și hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord. *Lancet.* 2000;355:863-864.
60. Furberg CD, Psaty BM, Pahor M, Alderman MH. Implicațiile clinice ale descoperirilor recente din Studiul ALLHAT (Antihipertensive and Lipid-Lowering Treatment To Prevent Heart Attack) și din alte studii despre hipertensiune arterială. *Ann Int Med.* 2001;135:1074-1078.
61. Chapman N, Chen CY, Fujita T, et al. Este timpul să reevaluăm rolul antagoniștilor adrenoceptori alfa-1 în gestionarea hipertensiunii? *J Hipertens.* 2010;28:1796-1803.
62. Stafford RS, Furberg CD, Finkelstein SN, Cockburn IM, Alehegn T, Ma J. Impactul rezultatelor studiilor clinice asupra tendințelor naționale în prescrierea alfa-blocantelor, 1996-2002. *JAMA.* 2004;291:54-62.
63. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Efectul scăderii tensiunii arteriale și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: rezultate din studiul AASK. *JAMA.* 2002;288:2421.
64. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Efectele nivelului tensiunii arteriale asupra progresiei nefropatiei diabetice: rezultate din studiul RENAAL. *Arch Int Med.* 2003;163:1555.
65. Spoladore R, Roccaforte R, Fragasso G, et al. Siguranța și eficacitatea doxazozinei ca terapie antihipertensivă „adăugată" la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată. *Acta Cardiol.* 2009;64:485-491.
66. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Comitetul național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC 7): resetarea pânzelor hipertensiunii. *Hipertensiune arterială.* 2003;41:1178-1179.
67. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520.
68. Grupul operativ ESH/ESC pentru managementul hipertensiunii arteriale. 2013 Ghid de practică pentru managementul hipertensiunii arteriale ale Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și Societății Europene de Cardiologie (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hipertens.* 2013;31:1925-1938.
69. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. Recomandările Programului de educație pentru hipertensiune canadiană din 2015 pentru măsurarea tensiunii arteriale, diagnosticarea, evaluarea riscului, prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Can J Cardiol.* 2015;31:549-568.
70. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. Noi linii directoare NICE pentru hipertensiune arterială. *BMJ.* 2011;343. d5644.
71. Mann SJ, Parikh NS. Un algoritm mecanicist simplificat pentru tratarea hipertensiunii rezistente : eficacitate într-un studiu retrospectiv. *J Clin Hypertens.* 2012;14:191-197.
72. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactonă versus placebo, bisopro lol și doxazosin pentru a determina tratamentul optim pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente (PATHWAY-2): un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. *Lancet.* 2015;386:2059-2068.
73. Brown MJ. Medicament personalizat pentru hipertensiune arterială. *BMJ.* 2011;343. d4697.
74. Wolak T, Toledano R, Novack V, Sharon A, Shalev A, Wolak A. Doxazosin pentru a trata hipertensiunea : este timpul să o luăm personal — o analiză retrospectivă a 19.495 de pacienți. *J Hipertens.* 2014;32:1132-1137. discuție 7.
75. Zaca F, Benassi A, Bolzani R, Stefanio C. Efecte comparative ale doxazosinului și carvedilolului asupra stării clinice și funcției ventriculare stângi la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă ușoară. *High Blood Press Cardiovasc Preven.* 2004;12:37-44.
76. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Medicamente simpatolitice centrale. *J Clin Hypertens.* 2011;13:658-661.
77. Lowry JA, Brown JT. Semnificația receptorilor imidazolinei în toxicologie. *Clin Toxicol.* 2014;52:454-469.
78. Șef GA, Burke SL. Receptorii I1 imidazolinei în reglarea cardiovasculară: locul rilmenidinei. *Sunt J hipertens.* 2000;13(6 Pt 2):89S-98S.
79. Miller RR, Awan NA, Maxwell KS, Mason DT. Reducerea susținută a impedanței cardiace și a preîncărcării în insuficiența cardiacă congestivă cu prazosin, vasodilatator antihipertensiv. *N Engl J Med.* 1977;297:303-307.
80. Awan NA, Miller RR, DeMaria AN, Maxwell KS, Neumann A, Mason DT. Eficacitatea terapiei vasodilatatoare sistemice ambulatorie cu prazosin oral în insuficiența cardiacă cronică refractară. Ameliorarea concomitentă a congestiei pulmonare și creșterea debitului pompei s-a demonstrat prin îmbunătățiri ale simptomatologiei, toleranței la efort, hemodinamicii și ecocardiografiei. *Circulație.* 1977;56:346-354.
81. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-1552.
82. Ikeda T, Gomi T, Shibuya Y, Shinozaki S, Suzuki Y, Matsuda N. Efectul suplimentar al dozării la culcare a antagonistului receptorilor alfa (1)-adrenergici doxazosin asupra hipertensiunii dimineții și hipertrofiei ventriculare stângi la pacienții supuși monoterapiei pe termen lung cu amlodipină. *Hipertens Res.* 2007;30:1097-1105.

83. Barrios V, Escobar C, Tomas JP, Calderon A, Echarri R. Comparația efectelor doxa zosin și atenolol asupra afectarii organelor țintă la adulții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială în studiul CARDHIAC: un studiu de 9 luni, prospectiv, randomizat, deschis, de evaluare în orb. *Clin Therap.* 2008;30:98-107.
84. Yang W, Zhou YJ, Fu Y și colab. Un studiu multicentric, randomizat, care compară urapidil și nitroglicerina în insuficiența cardiacă multifactorială la vârstnici. *Am J Med Sci.* 2015;350:109-115.
85. Roehrborn CG. Eficacitatea blocanților receptorilor alfa-adrenergici în tratamentul simptomelor tractului urinar inferior masculin. *Rev Urol.* 2009;11(Suppl 1):S1-S8.
86. Cantrell MA, Bream-Rouwenhorst HR, Hemerson P, Magera JS, Jr. Silodosin pentru hiperplazia benignă de prostată. *Ann Pharmacother.* 2010;44:302-310.
87. Milani S, Djavan B. Simptome ale tractului urinar inferior sugestive de hiperplazie benignă de prostată : ultima actualizare privind antagoniștii receptorilor alfa-adrenergici. *BJU Int.* 2005;95(Suppl 4):29-36.
88. Chapple CR. Medicamente blocante alfa-adrenergice în obstrucția ieșirii vezicii urinare: ce potențial are selectivitatea receptorilor alfa 1-adrenergici? *Fr. J Urol* . 1995;76(Suppl 1):47-55.
89. Zhang LTZLT, Lee SW, Park K și colab. Studiu de cohortă multicentric, prospectiv, comparativ, care evaluează eficacitatea și siguranța alfuzosinului 10 mg în ceea ce privește tensiunea arterială la bărbații cu simptome ale tractului urinar inferior sugestive de hiperplazie benignă de prostată, cu sau fără medicamente antihipertensive. *Clin Interv Aging.* 2015;10:277.
90. Kinney MA, Warner ME, vanHeerden JA, et al. Riscuri perianestezice și rezultate ale rezecției de feo cromocitom și paragangliom. *Anesth Analg.* 2000;91:1118-1123.
91. Ahmed A. Managementul perioperator al feocromocitomului: implicații anestezice. *J Pak Med Ass.* 2007;57:140-146.
92. Conzo G, Musella M, Corcione F, et al. Rolul blocajului adrenergic preoperator cu dox azosin asupra controlului hemodinamic în timpul tratamentului chirurgical al feocromocitomului: un studiu retrospectiv a 48 de cazuri. *Am Surg.* 2013;79:1196-1202.
93. Lund-Johansen P, Kirby RS. Efectul doxazosinului GITS asupra tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi și normotensivi: o revizuire a studiilor hipertensiunii și BPH. *Supl. presă de sânge* 2003;1:5-13.
94. Santaella RM, Destafeno JJ, Stinnett SS, Proia AD, Chang DF, Kim T. Efectul antagonistului receptorului alfa1-adrenergic tamsulosin (Flomax) asupra anatomiei musculaturii netede a dilatatorului irisului . *Oftalmologie.* 2010;117:1743-1749.
95. Chadha V, Borooah S, Tey A, Stiluri C, Singh J. Comportamentul irisului floppy în timpul operației de cataractă: asocieri și variații. *Br J Oftalmol.* 2007;91:40-42.
96. Blouin MC, Blouin J, Perreault S, Lapointe A, Dragomir A. Intraoperative floppy-iris syndrome - asociat cu alfa1-adrenoreceptors: comparison of tamsulosin and alfuzo-sin. *J Chirurgie de refractare a cataractei.* 2007;33:1227-1234.
97. Chrischilles E, Rubenstein L, Chao J, Kreder KJ, Gilden D, Shah H. Inițierea terapiei neselective cu antagonist alfa1 și apariția evenimentelor adverse legate de hipotensiune arterială în rândul bărbaților cu hiperplazie benignă de prostată: un studiu de cohortă retrospectiv. *Clinic Ther.* 2001;23:727-743.
98. Souverein PC, Van Staa TP, Egberts AC, De la Rosette JJ, Cooper C, Leufkens HG. Utilizarea alfa-blocantelor și riscul de fracturi de șold/femur. *J Int Med.* 2003;254:548-554.
99. Lai CL, Kuo RN, Chen HM, Chen MF, Chan KA, Lai MS. Riscul de fracturi de șold/femur în timpul perioadei de inițiere a terapiei cu blocante alfa-adrenergice în rândul bărbaților în vârstă: un studiu de serie de caz autocontrolat. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:1208-1218.
100. Lai CL, Kuo RN, Chen HM, Chen MF, Chan KA, Lai MS. Risc de accident vascular cerebral ischemic în timpul perioadei de inițiere a terapiei cu α-blocante în rândul bărbaților în vârstă. *CMAJ.* 2016;188:255-260.

24 Renină Angiotensină Blocanți ai sistemului aldosteron



Shigeru Shibata și Toshiro Fujita

Sistemul renină angiotensină aldosteron (RAA) joacă un rol central în reglarea funcțiilor cardiovasculare și renale și este o componentă cheie a sistemului homeostaziei tensiunii arteriale la om. Hipoperfuzia renală declanșează producerea și eliberarea de renină din celulele juxtaglomerulare, transformând angiotensinogenul în decapeptida angiotensină I (angioten sin [1-10]). În etapa următoare, enzima de conversie a angiotensinei (ACE) dipeptidil-carboxil peptidază scindează angiotensina I în angiotensina II (angiotensină [1-8]). Angiotensina II se leagă de receptorul cuplat cu proteina G, receptorul angiotensinei de tip 1 (AT1R) și crește tensiunea arterială prin facilitarea constricției vasculare și prin creșterea reabsorbției de sodiu în rinichi. Angiotensina II stimulează, de asemenea, producția de hormon steroidal aldosteron, produsul final al cascadei RAA . Hormonul lipofil aldosteronul trece prin membrana plasmatică a celulelor țintă și se leagă de receptorul nuclear, receptorul mineralocorticoid (MCR), din citoplasma celulelor tubulare renale. Complexul aldosteron-MCR se translocă în nucleu și reglează transcripția genelor țintă, rezultând în reglarea în sus a căilor de flux de electroliți în rinichi. Există patru clase de agenți farmacologici care pot bloca sistemul RAA; aceștia sunt inhibitori ai ECA , blocanți ai receptorilor angiotensinei II (ARA), inhibitori ai reninei și antagoniști ai MCR.

INHIBITORI AE ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

ACE, cunoscut și sub denumirea de kininază II, este o metaloprotează cu zinc în centrul său activ. Pe lângă rolul binecunoscut în transformarea angiotensinei I (Ang I) în angiotensină II (Ang II), favorizează degradarea bradikininei. Prin urmare, ACE controlează pozitiv sistemul RAA (care mărește vasoconstricția, volumul extracelular și tensiunea arterială) și controlează negativ sistemul kinină-kalicreină-bradikinină (care promovează vasodilatația). Există forme solubile și legate de membrană ACE. ACE legat de membrană este o ectoenzimă, ancorată de membrana plasmatică cu porțiunea hidrofobă C-terminală. [1,2] ACE legat de membrană este prezent în diferite țesuturi, inclusiv în vasele de sânge, inimă, rinichi, glanda suprarenală și creier. Forma solubilă, care nu are resturile de ancorare C-terminale, este prezentă în plasmă. Inhibitorii ECA afectează atât plasma, cât și ACE tisular, blocând generarea Ang II și suprimând degradarea bradikininei.

Farmacologia inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei

Inhibitorii ECA sunt clasificați în funcție de structura chimică a locului de legare (sulfhidril, fosfinil, carboxil) la centrul activ al ECA. Captopril (primul inhibitor ACE care a fost dezvoltat) și alacepril (disponibil în Japonia) au o porțiune sulfhidril. Inhibitorii ECA cu gruparea sulfhidril pot avea proprietăți diferite de cele ale altor inhibitori ECA, **230**

precum acțiunea antioxidantă, deși relevanța clinică rămâne necunoscută. Această grupă sulfhidril poate fi, de asemenea, implicată în evenimente adverse, cum ar fi erupțiile cutanate. Captopril are un timp de înjumătățire scurt de aproximativ două ore și trebuie administrat de trei ori pe zi (Tabelul 24.1) . Alacepril produce captopril prin eliberarea unei fenilalanine după ce a fost deacetilat. Inhibitorii ECA cu o porțiune carboxil sau fosfinil au un timp de înjumătățire mai lung și sunt eficienți cu o singură doză zilnică. Fosinoprilul este unic prin faptul că are o porțiune fosfinil la locul de legare a ACE. Cu excepția captoprilului și a lisinoprilului, inhibitorii ECA sunt promedicamente care sunt metabolizați în formele lor active atunci când sunt absorbiți din tractul intestinal. În ceea ce privește calea de eliminare, trandolaprilul, fosinoprilul, benazeprilul și temocaprilul sunt metabolizați atât de ficat, cât și de rinichi; alți inhibitori ai ECA sunt excretați pe cale renală, iar nivelurile serice pot fi crescute la subiecții cu funcție renală redusă.

Mecanisme de acțiune

Efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA pot implica atât inhibarea producției de Ang II, cât și degradarea bradikininei . Diversele acțiuni ale Ang II includ contracția celulelor musculare netede vasculare, secreția de aldosteron din cortexul suprarenal și efectele directe asupra tubilor renali pentru a crește reabsorbția Na-Cl. Bradikinina, o polipeptidă compusă din nouă aminoacizi, acționează asupra receptorilor cuplați cu proteinele bradikininei B1 și B2 G și induce producția de clin de prostată și oxid nitric în endoteliul vascular, rezultând vasodilatație. Inhibitorii ECA cresc Ang I prin blocarea conversiei sale la Ang II. Acest lucru poate duce la formarea crescută a Ang(1-7) de către ACE2, un omolog al ACE, și poate stimula receptorii cuplați cu proteina Mas G. [3,4] Sistemul receptor Ang(1-7)-Mas reglează tonusul vascular și acționează pentru a antagoniza semnalizarea AT1R. Aceste efecte pot juca, de asemenea, un rol, deși relevanța lor clinică nu a fost demonstrată.

Importanța activității ACE din țesut este confirmată de un model animal care exprimă ACE lipsit de regiunea C-terminală. [5] În acest model, ACE este activ catalitic, dar este secretat în întregime de celule. Șoarecii prezintă activitate ACE plasmatică semnificativă, fără activitate ACE tisulară, rezultând hipotensiune arterială pro-descoperită. Inhibitorii ACE sunt capabili să antagonizeze plasma, precum și ACE tisular; cu toate acestea, amploarea activității de inhibare a ECA poate varia în funcție de țesuturi. De exemplu, o singură doză orală de lisinopril a suprimat activitatea plasmatică a ECA la 4 ore, dar nu la 24 de ore. [6] În schimb, aceeași doză de lisinopril a continuat să inhibe ECA timp de 24 de ore în rinichi. [6]

Efect de scădere a tensiunii arteriale și combinație cu alte antihipertensive

Inhibitorii ECA scad tensiunea arterială atât sistolică, cât și diastolică la pacienții hipertensivi și sunt recomandați ca terapie de primă linie în cel de-al optulea raport al Comitetului național mixt.

TABLE 24.1 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Dosage Strengths and Treatment Guidelines

DRUG	TRADE NAME (IN UNITED STATES)	USUAL TOTAL DOSE AND/OR RANGE—HYPERTENSION (FREQUENCY/DAY)	USUAL TOTAL DOSE AND/OR RANGE—HEART FAILURE (FREQUENCY/DAY)
Benazepril	Lotensin	20-40 (1)	Not FDA approved for heart failure
Captopril	Capoten	12.5-100 (2-3)	18.75-150 (3)
Enalapril	Vasotec	5-40 (1-2)	5-40 (2)
Fosinopril	Monopril	10-40 (1)	10-40 (1)
Lisinopril	Prinivil, Zestril	2.5-40 (1)	5-20 (1)
Moexipril	Univasc	7.5-30 (1)	Not FDA approved for heart failure
Perindopril	Aceon	2-16 (1)	Not FDA approved for heart failure
Quinapril	Accupril	5-80 (1)	10-40 (1-2)
Ramipril	Altace	2.5-20 (1)	10 (2)
Trandolapril	Mavik	1-8 (1)	1-4 (1)

FDA, United States Food and Drug Administration.

privind prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC 8). [7] Spre deosebire de blocantele canalelor Ca $^{2+}$ (CCB) și alte antihipertensive, inhibitorii ECA reduc rezistența vasculară, dar au un efect redus asupra ritmului cardiac. Creșterea ritmului cardiac ca răspuns la modificarea posturală este de obicei menținută în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA, iar frecvența hipotensiunii ortostatice este scăzută. Inhibitorii ECA inhibă, de asemenea, atât activarea nervilor simpatici centrali, cât și periferici de către Ang II.

Deși inhibitorii ECA sunt în general eficienți în tratamentul hipertensiunii arteriale, eficacitatea acestuia pare mai slabă la populația afro-americană hipertensiv. În studiul ALLHAT (Antihipertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), diureticele tiazidice au fost superioare lisinoprilului în suprimarea accidentului vascular cerebral și a evenimentelor cardiovasculare la afro-americani. [8] Efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA tind să fie, de asemenea, mai slabe la pacienții cu un aport ridicat de sare [9] probabil din cauza sistemului RAA suprimat. În schimb, ca urmare a activării compensatorii a sistemului RAA, combinația cu un diuretic tiazidic sporește efectul inhibitorilor ECA. Studiul privind protecția perindoprilului împotriva accidentului vascular cerebral recurent (PROGRESS) a arătat că combinarea unui inhibitor de ECA perindopril cu o indapamidă tiazidă oferă un efect antihipertensiv sinergic și că combinația celor două medicamente este eficientă în prevenirea recurenței accidentului vascular cerebral. [10]

Combinația cu un blocant al canalelor de Ca $^{2+}$ (CCB) este, de asemenea, eficientă în controlul tensiunii arteriale. Studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes-Blood Pressure Lowering Braț (ASCOT-BPLA) a arătat că combinarea unui inhibitor de ECA perindopril cu un CCB amlodipină a fost superioară combinației de atenolol și bendroflumetiazid în prevenirea evenimentelor cardiovasculare. [11] În studiul Evitarea evenimentelor cardiovasculare în terapia combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolice (ACCOMPLISH), [12] Combinarea benazeprilului cu amlodipină a oferit efecte antihipertensive superioare și suprimarea debutului evenimentelor cardiovasculare în comparație cu asocierea cu hidroclorotia zidă la pacienții hipertensivi cu risc ridicat și, de asemenea, a suprimat progresia leziunilor renale. Cu toate acestea, în studiul Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension (GUARD), efectul antialbuminuric al asocierii benazeprilului cu amlodipină a fost inferior celui combinat cu hidroclorotiazidă la pacienții diabetici. [13]

Combinarea inhibitorilor ECA și blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) a fost raportată pentru a crește evenimentele adverse, cum ar fi afectarea acută a rinichilor și hiperkaliemia în mai multe studii clinice, inclusiv în curs de desfășurare Telmisartan în monoterapie și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)
și studiul Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D). [14,15] În prezent, combinarea acestor medicamente nu este recomandată.

Efecte asupra organelor finale și studii clinice

Efecte cardiace

Insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic

Inhibitorii ACE reduc preîncărcarea și postîncărcarea și măresc debitul cardiac fără a crește ritmul cardiac. Inhibitorii ECA pot inhiba, de asemenea, activarea cronică a sistemului renină angiotensină tisulară implicată în patogeneza disfuncției ventriculare stângi (LV).

Studiul Cooperativ de Supraviețuire al Enalaprilului din Scandinavia de Nord (CONSENSUS) a fost primul care a arătat că combinarea inhibitorilor ECA cu alte medicamente pentru insuficiența cardiacă reduce riscul de deces. [16] În acest studiu, inhibitorul ECA enalapril a inhibat în mod semnificativ progresia insuficienței cardiace și a decesului la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa IV a Asociației Inimii din New York (NYHA). În urma acestui studiu, studiul de tratament al studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD) a arătat că enalaprilul reduce mortalitatea de orice cauză în cazurile de clasa II și III NYHA, [17] verificând efectele de îmbunătățire a prognosticului ale inhibitorilor ECA și la aceste grupuri de pacienți. Studiul de prevenire SOLVD a comparat, de asemenea, enalapril cu un placebo la pacienții cu disfuncție VS (fracție de ejecție < 35%) care nu aveau antecedente de insuficiență cardiacă, [18] și a arătat că enalaprilul reduce semnificativ mortalitatea cardiovasculară. Aceste studii clinice au avut un impact major asupra managementului insuficienței cardiace cronice, demonstrând eficacitatea inhibitorilor ECA cu acțiune prelungită.

Inhibitorii ECA îmbunătățesc, de asemenea, prognosticul funcției sistolice reduse după infarctul miocardic. Studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE) a evaluat dacă începerea administrării captoprilului devreme după debutul disfuncției VS după infarct miocardic acut (IMA) îmbunătățește prognosticul pe termen lung. [19] Studiul a arătat că, în comparație cu un placebo, captoprilul a redus semnificativ mortalitatea totală și cardiovasculară și a suprimat progresia către insuficiență cardiacă severă și reapariția IMA. Utilitatea în funcția sistolică redusă după IM a fost demonstrată în mod constant pentru alți inhibitori ai ECA, cum ar fi ramipril, lisinopril, trandolapril și zofenopril. [20-23] În studiul CONSENSUS II, care a evaluat eficacitatea administrării precoce a enalaprilului la pacienții după IAM, utilizarea inhibitorului ECA nu a redus mortalitatea globală. [24] În acest studiu, administrarea intravenoasă de enalapril în decurs de 24 de ore după IM a dus la episoade hipotensive (<90 mm Hg) în 12% (placebo 3%; p < 0,001) și momentul și cantitatea de ACE.

administrarea de inhibitori a afectat probabil rezultatele. Având în vedere aceste date, se recomandă inițierea administrarii de inhibitori ECA orali la pacienții cu hemodinamică stabilă după IM, mai ales dacă funcția VS a fost redusă. Cu toate acestea, doza și momentul optim nu sunt cunoscute, iar parametrii hemodinamici trebuie monitorizați pentru a preveni scăderea excesivă a tensiunii arteriale . Deoarece s-a constatat în mod constant că mai mulți inhibitori ai ECA beneficiază de supraviețuire, efectul lor asupra disfuncției cardiace după infarct miocardic este probabil să fie efectul de clasă. În studiul Perindopril la persoanele vârstnice cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF), eficacitatea clinică a inhibitorului ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică cu funcție sistolica păstrată (HFpEF) nu a fost observată la obiectivul primar al mortalității combinate de toate cauzele și al spitalizării neașteptate, în ciuda ameliorărilor semnificative ale clasei de mers pe jos pentru insuficiență cardiacă și funcționalitate de șase minute. [25]

Boala vasculară aterosclerotică

Studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) a investigat efectele protectoare ale ramiprilului la pacienții cu funcție conservată a VS care aveau dovezi de boală vasculară sau diabet cu un alt factor de risc pentru boli cardiovasculare. [26] În acest studiu, inhibitorul ECA a suprimat în mod semnificativ incidența obiectivului primar, care a fost compusul decesului cardiovascular, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral. Majoritatea pacienților din acest studiu au avut o tensiune arterială sistolică de 140 mm Hg sau mai mică, iar modificările tensiunii arteriale cauzate de intervenția terapeutică au fost modeste la 2 până la 3 mm Hg, ceea ce indică faptul că inhibitorii ECA au o acțiune independentă de tensiunea arterială. Mecanismele sugerate includ îmbunătățirea funcției endoteliale vasculare prin inhibarea Ang II și inducerea bradikininei sau o îmbunătățire a echilibrului fibrinolitic prin suprimarea inhibitorului activatorului de plasminogen și inducerea activatorului tisular de plasminogen (tPA). În mod similar, studiul European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) a arătat că la pacienții cu boli coronariene stabile, perindoprilul a suprimat obiectivul primar (- moarte cardiovasculară, infarct miocardic sau stop cardiac). [27] Cu toate acestea, în studiul Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (PEACE), care a inclus pacienți cu boală coronariană stabilă cu fracțiune de ejecție păstrată, adăugarea de trandolapril nu a redus evenimentele cardiovasculare. [28] În acest studiu, 70% dintre pacienți au primit deja terapie pentru scăderea lipidelor și 72% au primit deja revascularizare. Prin urmare, rămâne incertitudine cu privire la efectele protectoare ale inhibitorilor ECA în grupul cu risc scăzut.

Efecte renale

Inhibitorii ECA exercită acțiuni renoprotectoare prin antagonizarea diferitelor efecte nocive ale Ang II, cel mai important prin scăderea presiunii intraglomerulare și îmbunătățirea hiperfiltrației prin dilatarea arteriolelor eferente renale. Studiul Ramipril Efficacy In Nefropathy (REIN) a testat efectele protectoare ale unui inhibitor ACE ramipril la pacienți cu scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sau urie proteică evidentă și a arătat că inhibitorul ACE reduce riscul de boală renală în stadiu terminal. [29] În analiza post-hoc, rata scăderii RFG (delta GFR) a fost comparată în trei tertilii ale RFG bazală. Studiul a arătat că Ramipril a scăzut delta GFR cu 22%, 22% și 35% în tertilele cele mai mici, medii și, respectiv, cele mai înalte, demonstrând că efectele renoprotective ale inhibitorilor ECA nu depind de stadiul bolii cronice de rinichi (CKD). [30]

Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite (FDA) a aprobat captopril pentru tratamentul nefropatiei diabetice de tip 1, pe baza studiului care arată că captopril inhibă progresia nefropatiei în diabetul de tip 1. [31] Studiul African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK), care a evaluat utilitatea a inhibitorilor ECA la afro-americanii cu leziuni renale hipertensive, au raportat că ramiprilul poate avea un efect protector în încetinirea scăderii RFG în comparație cu amlodipină sau metoprolol, în special la pacienții cu proteinurie (Uprot/Cr > 0,22), în timp ce controlul strict al tensiunii arteriale nu a încetinit progresia bolii renale la această populație. [32]

Pe baza dovezilor de mai sus, JNC 8 recomandă inhibitorii ACE (și BRA) ca tratament de primă linie pentru hipertensiunea arterială - complicată de CKD la vârsta de 18 ani și peste, pentru toate rasele, indiferent dacă pacientul are sau nu diabet. [7]

Diabet

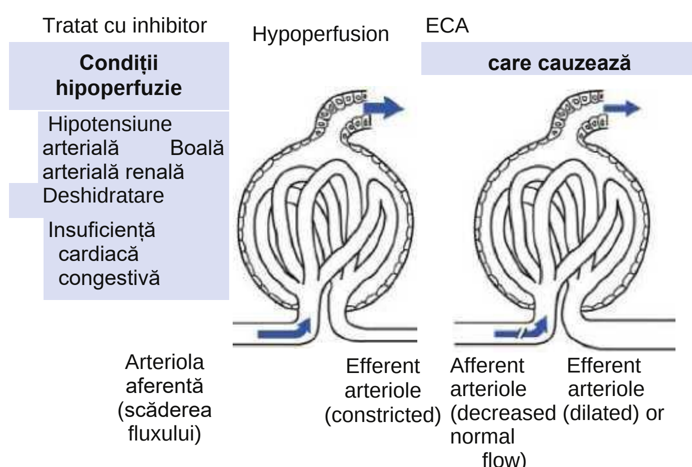
Inhibitorii ECA sunt utilizați de preferință la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet, pe baza dovezilor că acești agenți reduc eficient tensiunea arterială și că previn progresia complicațiilor aterosclerotice. Spre deosebire de diuretice sau beta-blocante, inhibitorii ECA nu scad sensibilitatea la insulină. Mai degrabă, unele studii arată că acești agenți pot avea efecte favorabile asupra controlului glicemic. În studiul Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM), care a inclus pacienți cu hiperglicemie rapidă sau cu toleranță redusă la glucoză, ramiprilul a promovat regresia la glicemie normală (debutul diabetului nu a fost prevenit de inhibitorul ECA). [33] O meta- analiză publicată în 2011 a raportat, de asemenea, că inhibitorii ECA și ARA reduc noul debut al diabetului. [34] În special, tratamentul de 5 ani cu valsartan, un blocant al receptorilor de angiotensină, împreună cu modificarea stilului de viață, la pacienții cu toleranță redusă la glucoză și boli cardiovasculare sau factori de risc au condus la o scădere cu 14% a incidenței diabetului zaharat, dar nu a redus rata evenimentelor cardiovasculare. [35]

Efecte adverse și interacțiuni importante medicamentoase

O scădere a RFG asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA este de obicei funcțională și reversibilă, iar întreruperea inhibitorilor ECA readuce creatinina serică la valorile inițiale. Cu toate acestea, pacienții cu stenoză a arterei renale și alte cauze de hipoperfuzie renală (de exemplu, hipovolemie și insuficiență cardiacă congestivă), cei care iau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ciclosporină sau agenți vasoconstrictori și subiecții cu BRC au risc crescut de a avea o deteriorare progresivă a funcției renale cu inhibitori ai ECA (Fig. 24.1). Utilizarea combinată a inhibitorilor ECA cu antagoniști ai receptorilor mineralocorti coid sau alte diuretice care economisesc potasiu mărește riscul de hiperkaliemie și necesită o monitorizare atentă a nivelurilor serice de K^+ și a funcției renale.

Utilizarea inhibitorilor ECA la femeile gravide este interzisă - deoarece aceștia provoacă oligohidramnios și anomalii congenitale, cum ar fi deformări ale membrelor fetale, întârziere de creștere și disfuncție renală (Tabelul 24.2) . O tuse uscată se observă în 20% până la 30% din cazuri și este deosebit de frecventă la asiaticii. Acest lucru este atribuit activității îmbunătățite a bradyki nin; simptomul se rezolvă rapid prin întreruperea inhibitorilor ECA. Inhibitorii ECA pot îmbunătăți sensibilitatea căilor respiratorii și s-a raportat că reduc riscul de pneumonie la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială, [36] probabil prin inhibarea degradării bradykininei și a substanței P.

Deși rar, edemul angioneurotic este un efect advers grav, care apare la 0,1% până la 0,2% dintre pacienții care iau un inhibitor ECA. Incidența reală poate fi mai mare, având în vedere că studiul Omapatrilat Cardiovascular Treatment versus Enalapril (OCTAVE) a raportat angioedem în 86 din 12.634 de cazuri (0,68%). [37] Edemul angioneurotic este frecvent observat la nivelul feței și tractului respirator superior, dar poate implica și intestinul în unele cazuri, provocând simptome gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale și diaree. Utilizarea combinată a inhibitorilor de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4) poate crește riscul de edem angioneurotic. [38]



SMOCHIN. 24.1 Ilustrare schematică a situațiilor în care inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și blocantul receptorului angiotensinei (BRA) pot agrava funcția renală. Condițiile care provoacă hipoperfuzie renală includ hipotensiune arterială sistemică, stenoză de grad înalt a arterei renale, contracția volumului lichidului extracelular (simplificată ca „deshidratare") și administrarea de agenți vasoconstrictori (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau ciclosporină, neprezentate) și insuficiență cardiacă. Aceste condiții cresc de obicei secreția de renină și producția de Ang II. Ang II constrânge arteriola eferentă într-o măsură mai mare decât arteriola aferentă, astfel încât presiunea hidrostatică glomerulară și rata de filtrare glomerulară (GFR) pot fi menținute în ciuda hipoperfuziei. *(Adaptat cu permisiunea de la Schoolwerth AC, Sica DA, Baller mann BJ, Wilcox CS. Considerații renale în terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Council on the Kidney in Cardiovascular Disease și Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association.* Circulation. *2001919;1.*

TABELUL 24.2 Anomalii congenitale asociate cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantelor receptorilor de angiotensină la începutul sarcinii

	INHIBITORI DE ACE	ARBS (N [%])
Sistemul nervos central	9 (20,9)	1 (8,3)
Sistemul cardiovascular	8 (18,6)	1 (8,3)
Sistem renal-urologic	5 (11,6)	5 (41,7)
Scheletice	4 (9,3)	1 (8,3)
Pulmonar	0	1 (8,3)
Gastrointestinal	3 (7,0)	0
Alte	9 (20,9)	0
Nu este specificat	5 (11,6)	1 (8,3)
Total	43 (100)	12 (100)

(Rapoarte de la Agenția de Regulament de Regulament pentru Medicină și Sănătate din Marea Britanie [Sistem de cărți galbene]. Adaptat de la Karthikeyan VJ, Ferner RE, Bagdadi S, și colab., Sunt inhibitori de enzimă care converseză angiotensina și un raport de nouăzeci de sarcini. Hypertens . *2011; 29: 396-39.* Enzima de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocante ale receptorilor de angiotensină.

Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată la pacienții care efectuează dializă cu membrane de acrilonitril și la cei care primesc terapie de imunoadsorbție folosind o coloană de dextran-sulfat sau alcool polivinilic imobilizat cu triptofan, deoarece utilizarea concomitentă poate provoca reacții anafilactoide ca urmare a activării excesive a sistemului kinin-brady-kalikinină.

BLOCANTE DE RECEPTORI ANGIOTENSIN II

AT1R este exprimat predominant în inimă, rinichi, vasele de sânge, creier și glandele suprarenale și este implicat în funcții multiple, inclusiv contracția cardiomiocitelor și a mușchilor netezi vasculari, biosinteza aldosteronului, eliberarea de catecolamine din terminațiile nervoase și Na-Cl.

reabsorbție în rinichi. Ang II și AT1R acționează, de asemenea, pentru a promova creșterea și proliferarea celulelor, accelerând astfel disfuncția organului țintă. ARB-urile sau „sartanele" inhibă aceste acțiuni ale Ang II prin legarea de AT1R. Aproximativ 20% până la 30% din Ang II sistemic este produsă printr-o cale alternativă, mai degrabă decât prin ACE, cum ar fi prin chimaze, dar ARB blochează, de asemenea, aceste semnale la nivelul receptorului. Degradarea bradikininei de către ECA nu este inhibată, iar tusea și angioedemul apar mult mai puțin frecvent decât inhibitorii ECA.

Farmacologia blocantelor receptorilor angiotensinei II

Utilizarea saralasinului (1-sar-8-ala-angiotensină II) la subiecții cu activitate crescută a reninei plasmatice a furnizat dovezi că agenții care blochează legarea Ang II de receptorul angiotensinei pot fi utilizați pentru a trata hipertensiunea arterială, deși saralasina în sine are o biodisponibilitate scăzută. Ulterior, cercetătorii de la Takeda au descoperit că benzimidazolii (compușii CV-2198 și CV-2961) au un efect inhibitor AT1R, iar oamenii de știință de la DuPont au dezvoltat în cele din urmă primul losartan ARB pe baza structurii acestor compuși de plumb. În prezent, opt ARB-uri sunt disponibile comercial și toate au o afinitate mare pentru AT1R (Tabelul 24.3). Interacțiunile dintre ARB și receptor sunt legături hidrofobe între gruparea fenil și AT1R și o interacțiune ionică între fragmentul acid și AT1R, reprezentând un mecanism comun. Losartanul are o porțiune bifenil și o grupare tetrazol acidă; candes-artanul, valsartanul, irbesartanul și olmesartanul au toate coloana vertebrală similară cu losartanul. În telmisartan, tetrazolul a fost substituit cu o grupare carboxil; în azilsartan, tetrazolul este înlocuit cu grupa 5-oxo 1,2,4 oxadiazol. În eprosartan, bifeniltetrazolul a fost înlocuit cu acid benzoic.

Fiecare ARB are caracteristici diferite în ceea ce privește absorbția , metabolismul și timpul de înjumătățire. Losartanul are un timp de înjumătățire scurt de 2 ore, dar este metabolizat în EXP-3174, care este un metabolit activ cu un timp de înjumătățire de 6 până la 9 ore. Telmisartanul, ARA cu cea mai lungă acțiune, are un timp de înjumătățire de 24 de ore. Timpurile de înjumătățire ale celorlalți ARB se află între aceste extreme. Activitatea farmacologică a ARB este afectată de timpul de înjumătățire, precum și de disocierea de receptor. Rata de oprire a ARB de la receptor este în general scăzută, iar efectele lor antihipertensive pot dura mai mult decât timpul de înjumătățire.

Candesartan cilexetil și olmesartan medoxomil sunt promedicamente cu biodisponibilitate îmbunătățită și sunt complet hidrolizate și transformate în candesartan și, respectiv, olmesartan în timpul absorbției. Azilsartan medoxomil (disponibil în Statele Unite și în Europa) este promedicamentul azilsartanului (disponibil în Japonia); primul este absorbit în tractul gastrointestinal și este metabolizat în azilsartan prin hidroliză esterică. Calea de excreție variază între ARB; telmisartanul și irbesartanul sunt metabolizați în principal de ficat, în timp ce alți BRA sunt excretați atât pe cale hepatică, cât și pe cale renală. Din punct de vedere clinic, nu există măsurători fiabile pentru inhibarea Ang II, iar doza optimă este determinată de efectele antihipertensive, modificări ale RFG și niveluri serice de K^+. Nivelurile serice de aldosteron pot fi utilizate, dar sunt afectate și de K^+ și ACTH seric.

Dintre ARA, losartanul are o proprietate unică de creștere a excreției de acid uric, scăzând astfel nivelurile serice de acid uric. Losartanul poate inhiba reabsorbția acidului uric în tubii proximali prin legarea de URAT1 (transportor de urat 1). Într-adevăr, mai multe studii clinice au arătat că losartanul scade nivelul seric de acid uric și cel puțin unele dintre efectele de protecție a organelor ale losartanului pot proveni din această acțiune. [39] Ghidurile Colegiului American de Reumatologie pentru Managementul Gutei includ losartanul ca agent uricozuric, deși aceasta este o utilizare off-label. Printre celelalte ARB, irbesartanul și telmisartanul pot avea, de asemenea, un inhibitor al URAT1.

TABELUL 24.3 **Proprietățile farmacologice ale blocanților receptorilor de angiotensină II disponibili în Statele Unite**

PARAMETRU	LOSARTAN POTASIU	VALSARTAN	IRBESARTAN	CANDESARTAN CILEXETIL	TELMISARTAN	EPROSARTAN	OLMESARTAN MEDOXOMIL	AZILSARTAN MEDOXOMIL
Nume comercial din SUA	Cozaar	Diovan	Avapro	Atacand	Micardis	Teveten	Benicar	Edarbi
Producător/Marketer	Merck & Co., Inc., generic	Novartis Produse farmaceutice Corporation	Parteneriat Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis	AstraZeneca, LP	Boehringer Ingleheim	Abbott laboratoare	Daiichi Sankyo Inc.	Takeda Produse farmaceutice NE
Doze disponibile	50, 100	40, 80, 160, 320	75, 150, 300	4, 8, 16, 32	40, 80	400, 600	5, 20, 40	40, 80
Doza inițială uzuală (mg/zi)	50	80	150	8	40	600	20	40
Frecvența de dozare (pe zi)	1-2	1	1	1-2	1	1-2	1	1
Biodisponibilitate orală	33%	23%	60%-80%	15%	42%-58%	13%	26%	60%
Promedicament?	Da	Nu	Nu	Da	Nu	Nu	Da	Da
Metabolit activ?	EXP3174	Nu	Nu	Candesartan	Nu	Nu	Olmesartan	Azilsartan
Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (oră)	1,5-2,0 (sau 6-9, pentru EXP3174)	6	11-15	5-9	24	5-9	12-15	11
Eliminare renală/hepatică (%)	10/90 (sau 50/50 pentru EXP3174)	30/70	1/99	60/40	1/99	30/70	10/90 (în funcție de vârstă)	55/42
Raport minim/vârf (la doză, în mg)	58-78 (50-100)	69-76 (80-160)	>60 (≥ 150)	80 (8-16)	≥ 97 (20-80)	67 (600)	57-70 (5-80)	~ 70 (80)
Ajustarea dozei pentru: eGFR <30 ml/min/1,73 m [2]	Nu	Atenţie	Atenţie	Atenţie	Nu	Nu	Nu	Nu
Insuficiență hepatică	Da, scade cu 50%	Atenţie	Nu	Nu	Atenţie	Nu	Nu	Nu
Dializabil	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nesigur	Nu
Aprobat de FDA pentru:								
Hipertensiune arterială	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Hipertensiune arterială severă	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Prevenirea IRST în nefropatia diabetică de tip 2	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Prevenirea progresiei nefropatiei diabetice de tip 2	Da	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Insuficiența cardiacă la pacienții cu intoleranță la inhibitorii ECA	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Nu
Insuficienţă cardiacă	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Nu
Prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Prevenirea evenimentelor cardiovasculare la hipertensivii cu „risc ridicat".	Nu	Nu	Nu	Nu	Da (doză de 80 mg, la pacienții cu intoleranță la ECA)	Nu	Nu	Nu
Disponibil în combinație cu	HCTZ	HCTZ, amlodipină, aliskiren, HCTZ + amlodipină	HCTZ	HCTZ	HCTZ, amlodipină	HCTZ	HCTZ, amlodipină, HCTZ + amlodipină	Clortalidonă

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; *eGFR,* rata de filtrare glomerulară estimată; *BRST,* boală renală în stadiu terminal; *FDA,* Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite; *HCTZ,* hidroclorotiazidă.

acțiune in vitro, dar nu este clar dacă aceste ARB au sau nu o acțiune semnificativă clinic de scădere a acidului uric. Alte efecte ale medicamentului includ activarea receptorului γ activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR y) și o acțiune agonistă inversă, dar semnificația clinică a acestor efecte nu a fost stabilită.

Mecanisme de acțiune

Inhibarea semnalizării AT1R este un mecanism central al acțiunii antihipertensive a ARB. În plus față de ACE, Ang II este produsă prin căi alternative, cum ar fi prin chimaze („Escape Ang II"), dar ARB blochează legarea Ang II la AT1R indiferent de sursă. AT1R se găsește în inimă, rinichi, vasele de sânge, creier, glandele suprarenale și în alte părți; clinic, nu este clar care organ este responsabil pentru efectele antihipertensive ale BRA. Cu toate acestea, cercetările de bază utilizând animale knockout AT1R specifice țesutului au arătat importanța AT1R în tubii renali și mușchii netezi vasculari. Knockout-ul AT1R specific celulei tubulare proximale la șoareci scad tensiunea arterială prin creșterea excreției urinare de sodiu. [40] În mod similar, șoarecii AT1R knockout specifici celulelor musculare netede vasculare prezintă o tensiune arterială redusă cauzată de creșterea fluxului sanguin renal și de natriureză. [41]

Stimularea semnalizării receptorilor AT2R și Ang(1-7)/Mas poate contribui, de asemenea, la efectele depresoare ale ARB. ARB-urile cresc nivelurile plasmatice de Ang II printr-un mecanism de feedback negativ , care are ca rezultat fie legarea de AT2R, fie formarea Ang(1-7) de către ACE2, un omolog al ACE. Ang(1-7) se leagă apoi de receptorul Mas, un receptor cuplat cu proteina G. În general, aceste două căi au acțiuni pentru a contracara semnalizarea AT1R . Într-un model animal, perfuzia sistemică a Compusului 21, un agonist selectiv al receptorului AT2, induce natriureza și scade tensiunea arterială la șobolanul infuzat cu angiotensină II. [42] Șoarecii cu deficit de ACE2 prezintă o creștere a tensiunii arteriale, [43] deși aceasta este asociată cu acumularea crescută de Ang II în rinichi. Din punct de vedere clinic, contribuția semnalizării AT2R și a axei receptorilor Ang(1-7)/Mas la pacienții care iau ARB nu a fost pe deplin elucidată.

Efect de scădere a tensiunii arteriale și combinație cu alte antihipertensive

ARB sunt una dintre cele patru clase de agenți antihipertensivi recomandate populației generale hipertensive în JNC 8, cu excepția afro-americanilor. [7] Similar cu inhibitorii ECA, utilizarea combinată a ARB cu diuretice tiazidice sporește efectele de scădere a tensiunii arteriale, deoarece ARB suprimă activarea compensatorie a sistemului RAA în timpul tratamentului cu tiazide. Tratamentul combinat cu ARB și CCB este, de asemenea, util în controlul tensiunii arteriale. În Reducerea obiectivelor în NIDDM cu studiul Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), care a investigat eficacitatea losartanului în diabetul de tip 2 și nefropatia diabetică, 80% dintre subiecți au primit CCB. [44] Combinațiile triple cu o singură pilulă de ARB, CCB și diuretice (valsartan sau olmesartan/amlodipină/hidroclorotiazidă) sunt de asemenea în uz clinic.

Utilizarea inhibitorilor ECA și a BRA împreună la același pacient nu este recomandată. În studiul ONTARGET, terapia combinată de ramipril și telmisartan nu a fost eficientă în suprimarea efectelor primare, dar a crescut semnificativ evenimentele adverse, inclusiv afectarea rinichilor, hipercalemie și hipotensiune arterială simptomatică. [14] Studiul Aliskiren în diabetul de tip 2 cu ajutorul parametrilor cardio-renali (ALTITUDE), care a examinat efectele combinării inhibitorului de renină aliskiren cu un inhibitor ECA sau ARB, a constatat, de asemenea, că nu a existat nicio suprimare a - evenimentelor cardiovascolare, în timp ce hiperkaliemia și alte evenimente adverse au crescut. [45]

Inhibitor de neprilizină și blocanți ai receptorilor angiotensinei II

LCZ696, un nou compus compus din valsartan și sacubitril, un inhibitor al neprilizinei, o endopeptidază neutră (NEP), asigură inhibarea simultană a neprilizinei și blocarea AT1R. Atât creșterea mai mare a peptidelor natriuretice, cât și reducerea aldosteronului cu LCZ696 față de valsartan sunt în concordanță cu blocarea simultană a receptorului AT1 și îmbunătățirea sistemului NEP. Aceste rezultate susțin dezvoltarea în continuare a LCZ696 pentru managementul bolilor cardiovasculare. Comparația prospectivă a ARNI cu IECA pentru a determina impactul asupra mortalității și morbidității globale în insuficiența cardiacă (PARADIGM-HF) a arătat că LCZ696 a fost superior enalapril în reducerea ratelor de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă și deces din orice cauză la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă (HFrEF). [46] În studiul Comparația prospectivă a ARNI cu ARB privind managementul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată (PARAMOUNT), LCZ696 a redus NT-proBNP și dimensiunea atriului stâng la pacienții cu HFpEF, fiecare predictor puternic al rezultatului insuficienței cardiace, [47] deși rezultatele studiate sunt obiective surogat și pot fi necesare studii mai mari care testează efectul LCZ696 asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejecție conservată (HFpEF).

Efecte asupra organelor finale și studii clinice

Efecte cardiace

Având în vedere că ARB și inhibitorii ACE blochează sistemul RAA la niveluri distincte, efectele cardioprotectoare ale ARB au fost evaluate în studii clinice la scară largă. Studiul Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) este un studiu dublu-orb, randomizat, care compară efectele ARB losartan și β- blocant atenolol asupra tensiunii arteriale la pacienții care prezintă hipertrofie VS la electrocardiografie. [48] În acest studiu, grupul cu losartan a avut o apariție semnificativ redusă a obiectivului primar, un compus de moarte cardiovasculară, IM nefatal și accident vascular cerebral. Cu toate acestea, în defalcarea ratelor de mortalitate, efectul prevenirii obiectivului primar a fost derivat în principal din prevenirea accidentului vascular cerebral (-25%; p = 0,0010), iar efectul de suprimare a debutului IM, care era de așteptat în lumina efectelor stabilite ale inhibitorilor ECA asupra insuficienței cardiace, a fost în mare măsură echivalent cu cel al atenololului (p = 0,49).

Studiul Losartan Heart Failure Survival (ELITE-II), care a comparat eficacitatea losartanului ARB și a inhibitorului ECA captopril la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, a constatat că losartanul a fost mai bine tolerat, dar că cei doi nu au arătat o diferență semnificativă în mortalitatea generală. [49] Studiul Optimal Trial in Myocardial Infarct with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL), care a comparat losartanul și captoprilul în insuficiența cardiacă după IM, nu a găsit o diferență semnificativă, dar a arătat o tendință ca mortalitatea să fie mai mare în grupul cu losartan (18% față de 16%; p = 0,07). [50]

Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) a investigat eficacitatea valsartanului în insuficiența cardiacă atunci când este adăugat la terapia standard, inclusiv un inhibitor ECA și un beta-blocant. [51] Adăugarea de valsartan nu a fost asociată cu o scădere a mortalității globale și a redus doar obiectivul combinat al mortalității și morbidității, cum ar fi spitalizarea pentru insuficiență cardiacă și administrarea intravenoasă a terapiei inotrope sau vasodilatatoare . Analiza subgrupurilor a arătat un efect global de îmbunătățire a mortalității la pacienții care nu au luat un inhibitor ECA. Cu toate acestea, administrarea valsartanului a fost asociată cu o mortalitate crescută la pacienții care luau atât un inhibitor ECA, cât și un beta-blocant. [51]

privind candesartanul în insuficiența cardiacă: evaluarea mortalității și morbidității (CHARM) a investigat dacă candesartanul reduce sau nu mortalitatea și complicațiile la

insuficienta cardiaca cronica, si a fost compusa din urmatoarele: CHARM-Alternativa, evaluarea efectelor in cazurile in care inhibitorii ECA nu au fost tolerati; CHARM-Adăugat, investigând utilizarea combinată a candesartanului și a unui inhibitor ECA; și CHARM-Preserved, investigând eficacitatea în insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție mai mare de 40%. [52] Dintre acestea, CHARM Alternative a arătat că candesartanul suprimă moartea cardiovasculară și exacerbarea insuficienței cardiace în cazurile care sunt intoleranți la inhibitorii ECA (33% față de 40%; p = 0,0004). [53] În studiul CHARM-Added, cu o perioadă medie de urmărire de 41 de luni, candesartanul a redus semnificativ incidența obiectivului principal (compozit de deces cardiovascular sau internare în spital pentru insuficiență cardiacă congestivă), precum și mortalitatea cardiovasculară, în comparație cu un placebo. [54] Spre deosebire de rezultatele studiului Val-HeFT, [51] sa raportat că grupul cu candesartan a avut o incidență redusă a obiectivului primar, chiar și în cazurile care au luat atât un inhibitor ECA, cât și un β -blocant. În studiul CHARM-Preserved, totuși, tratamentul cu candesartan a fost asociat cu o reducere nesemnificativă a obiectivului primar al decesului cardiovascular sau al spitalizărilor cu insuficiență cardiacă la pacienții cu funcție sistolică conservată (HFpEF). [55] În studiul I-PRESERVE, [56] irbesartanul nu a îmbunătățit rezultatele pacienților cu HFpEF. Aceste rezultate sunt compatibile cu cele ale studiilor care utilizează inhibitori ECA.

Studiul VALsartan în infarctul miocardic acut (VALIANT) a investigat eficacitatea (neinferioritatea) valsartanului, captoprilului sau terapiei combinate la pacienții cu IAM cu insuficiență sistolică sau insuficiență cardiacă complicată VS. [57] Studiul a constatat că mortalitatea globală a fost echivalentă în grupele valsartan și cap topril și a arătat că valsartanul nu este inferior față de cap topril. Cu toate acestea, sa constatat că utilizarea combinată crește evenimentele adverse.

Studiul ONTARGET a investigat dacă telmistartanul ARB este la fel de eficient ca inhibitorul ECA ramipril la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare și dacă utilizarea combinată a celor două este mai eficientă decât monoterapie cu ramipril dacă se observă o neinferioritate. [14] Studiul nu a găsit nicio diferență de eficacitate între ramipril și telmisartan în ceea ce privește apariția obiectivelor primare (deces cardiovascular, IM, accident vascular cerebral, spitalizare cu insuficiență cardiacă), arătând neinferioritatea BRA față de inhibitorul ECA. În grupul de terapie combinată, totuși, nu a existat niciun efect în reducerea obiectivelor primare și tratamentul a fost asociat cu o creștere a evenimentelor adverse, cum ar fi hipotensiunea arterială, leșinul și disfuncția renală. Prin urmare, utilizarea combinată a inhibitorilor ECA și ARB nu a furnizat un efect cardioprotector suplimentar, ci mai degrabă a crescut evenimentele adverse atribuite inhibării excesive a sistemului RAA.

Efecte renale

ARB-urile exercită un efect renoprotector prin antagonizarea acțiunii eferente de contracție a arteriolei a Ang II și îmbunătățirea hiperfiltrației . JNC 8 recomandă ARA și inhibitori ai ECA ca tratament de primă linie pentru hipertensiunea arterială complicată de CKD la vârsta de 18 ani și peste pentru toate rasele. [7] Dintre ARA, losartanul și irbesartanul au aprobarea FDA pentru prevenirea progresiei diabetului de tip 2; acestea se bazează pe rezultatele studiului Irbesartan tip II pentru nefropatie diabetică (IDNT) și RENAAL.

IDNT a investigat efectele renoprotective ale irbesartanului la 1715 pacienți cu hipertensiune arterială complicată de diabet de tip 2, proteinurie la mai mult de 900 mg pe zi și creatinine serice crescute (în medie 1,67 mg/dL). [58] Subiecții au fost repartizați aleatoriu în grupul irbesartan, amlodipină sau placebo, iar tensiunea arterială a fost controlată la o țintă de 135/85 mm Hg sau mai puțin. Tensiunea arterială medie în timpul perioadei de studiu a fost de 140/77 mm Hg în grupul cu irbesartan, 141/77 mm Hg în grupul cu amlodipină și 144/80 mm Hg în grupul placebo. Perioada medie de urmărire a fost de 2,6 ani, timp în care riscul obiectivului primar compus (compus

de dublare a concentrației inițiale a creatininei serice, dezvoltarea bolii renale în stadiu terminal [BRST] sau decesul din orice cauză) a fost redusă cu 23% (p = 0,006) în comparație cu grupul cu amlodipină. Aceste rezultate sunt independente de diferențele de acțiune antihipertensivă, arătând astfel că irbesartanul are un efect protector dincolo de tensiunea arterială.

Studiul RENAAL a investigat efectele renoprotectoare ale losartanului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, urie proteică de peste 500 mg pe zi și creatinina serică crescută și care luau medicamente antihipertensive (obiecțiile primare au fost aceleași pentru IDNT). [44] Un total de 1513 subiecți cu un nivel mediu al creatininei de 1,8 mg/dL au fost împărțiți într-un grup cu losartan și un grup placebo; după o urmărire medie de 3,4 ani, grupul cu losartan a avut semnificativ mai puține obiective primare (reducere a riscului cu 16%; p = 0,02) și IRST (reducere a riscului cu 28%; p = 0,002). Tensiunea arterială a fost similară în cele două grupuri, la 140/74 mm Hg în grupul cu losartan și 142/74 mm Hg în grupul placebo, respectiv (p = 0,59), sugerând din nou un efect independent de tensiune arterială.

Studiul Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) a investigat eficacitatea olmesartanului pentru pacienții cu diabet de tip 2 cu factori de risc cardiovascular. [59] Acest studiu a arătat că olmesartanul suprimă apariția microalbuminuriei, dar a fost observată o creștere a evenimentelor cardiovasculare fatale în grupul cu olmesartan. Motivul pentru creșterea evenimentelor cardiovasculare este neclar.

Utilizarea combinată a ARA-urilor și a inhibitorilor ECA nu pare să ofere beneficii suplimentare în comparație cu monoterapie la pacienții cu boală renală cronică, ceea ce este în concordanță cu constatarea insuficienței cardiace. În studiul ONTARGET, incidența obiectivului primar, care a fost compusul bolii renale în stadiu terminal, dublarea creatininei sau decesul, a fost echivalentă între grupurile cu telmisartan și ramipril; obiectivul principal a fost semnificativ crescut la cei care au primit ambii agenți. [60] În studiul ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial), olmesartanul nu a îmbunătățit rezultatul renal la pacienții asiatici diabetici cu nefropatie evidentă care au primit inhibitori ai ECA și a fost asociat cu o incidență mai mare a decesului cardiovascular. [61] Terapia combinată cu lisinopril și losartan, în comparație cu monoterapia cu lisinopril, a fost asociată cu risc crescut de hiperkaliemie și leziune renală acută și nu a oferit un beneficiu semnificativ în ceea ce privește rezultatele renale sau cardiovasculare, în ciuda reducerii semnificative a albuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică. [15] Această discrepanță indică faptul că albuminuria nu este un surogat adecvat al progresiei renale, dar datele recente de meta-analiză din 21 de studii clinice arată o relație pozitivă între reducerea albuminuriei reziduale și inhibarea progresiei la IRST. [62]

Efecte adverse și interacțiuni importante medicamentoase

Administrarea ARB este contraindicată la gravide deoarece utilizarea sa este asociată cu anomalii congenitale (Tabel 24.2). Similar cu inhibitorii ECA, BRA pot provoca o scădere rapidă a funcției renale la cei care au hipoperfuzie renală , cum ar fi stenoza arterei renale.

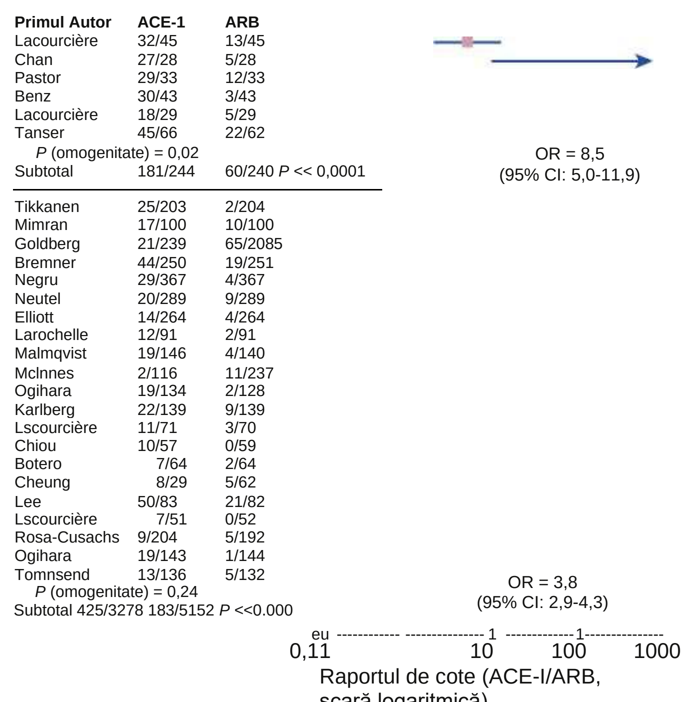
Majoritatea BRA sunt metabolizate de ficat și există rapoarte de disfuncție hepatică asociată cu utilizarea BRA. GFR și K^+ seric trebuie monitorizate la pacienții cu BRC, în special cei care iau diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, antagoniști ai receptorilor mineralo-corticoizi). O tuse neproductivă, cel mai frecvent efect advers al inhibitorilor ECA, este mult mai puțin frecventă cu ARB (Fig. 24.2).

În general, ARB au puține interacțiuni medicamentoase; cu toate acestea, utilizarea combinată de telmisartan și digoxină poate crește concentrația maximă și minimă de digoxină cu aproximativ 50% și 13%,

respectiv. [63] Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrației de digoxină atunci când telmisartanul este utilizat la cei care iau digoxină.

INHIBITOR DE RENINA

Renina este o aspartil protează specifică care reglează producția de Ang I din angiotensinogen. Nivelurile plasmatice ale angiotensinogenului sunt de cel puțin 1000 de ori mai mari decât Ang I și Ang II, iar activitatea reninei este etapa limitatoare a vitezei producției de Ang II. După cum ilustrează hipertensiunea renovasculară și hipertensiunea malignă, activitatea anormală a reninei este o cauză majoră a hipertensiunii arteriale. Având în vedere că inhibitorii ACE și ARB nu inhibă activitatea renină și că utilizarea lor este asociată în schimb cu o creștere a reninei și Ang I ca urmare a unui mecanism de feedback negativ (Tabelul 24.4), căutarea compușilor care inhibă renina a fost un domeniu de investigare intensivă . Deși au fost testate mai multe abordări, cum ar fi analogii de angiotensinogen, analogii de prosegment al reninei și inhibitorii reninei asemănătoare peptidelor, acestea nu au fost adecvate pentru aplicare clinică din cauza biodisponibilității scăzute sau a problemelor legate de timpul de înjumătățire. Pe baza structurii cristaline a reninei, cercetătorii de la Ciba-Geigy au descoperit aliskiren (CGP 50536 B), un compus activ pe cale orală, nonpeptidic, care se leagă în mod specific de centrul activ al



SMOCHIN. 24.2 Meta-analiză a tusei în studiile comparative ale blocanților receptorilor angiotensinei II (BRA) și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Cele șase studii din partea de sus a figurii au implicat pacienți cu antecedente cunoscute de tuse asociată inhibitorilor ECA; cele 21 de studii din partea de jos au implicat pacienți care nu au fost preselectați în acest fel. În ambele analize, există o frecvență semnificativ mai mare a tusei cu inhibitori ai ECA decât cu ARB.

renina. Aliskirenul este singurul inhibitor al reninei disponibil în prezent pentru uz clinic.

Farmacologia inhibitorului de renină

Aliskirenul are o afinitate mare pentru forma activă a reninei (IC50 = 0,6 mmol/L). Deși biodisponibilitatea este scăzută, aliskirenul este practic nemetabolizat în organism și are un timp de înjumătățire de 20 până la 45 de ore, care este cel mai lung dintre toți agenții antihipertensivi; este nevoie de 5 până la 8 zile pentru a atinge nivelurile la starea de echilibru în plasmă. Principala cale de excreție este biliară, iar 10% până la 20% din aliskirenul absorbit este excretat sub formă nemodificată în urină. Aliskirenul nu este metabolizat de citocromul P450 și nu s-a descoperit că interacționează cu warfarina, lovastatina și atenololul. Aliskirenul (și probabil noul inhibitor de renina VTP-27999) se caracterizează prin acumularea ridicată la nivelul rinichilor [64] ; concentrația în țesutul renal este de zeci de ori mai mare decât concentrația plasmatică. Nivelurile în rinichi rămân ridicate timp de câteva zile sau săptămâni după încetarea tratamentului.

Mecanisme de acțiune

Renina este sintetizată ca preprorenină din gena reninei, iar secvența semnal N-terminală este scindată în reticulul endoplasmatic pentru a fi convertită în prorenină. Un prosegment compus din 43 de aminoacizi blochează locul activ al proreninei, făcându-l incapabil să se asocieze cu substratul său angiotensinogen (numit „conformație închisă"). Celulele juxtaglomerulare renale au o enzimă care scindează prosegmentul, producând renina din prorenină (activare proteolitică); renina este apoi eliberată în țesutul renal și în sânge. Prorenina este, de asemenea, produsă extrarenal și secretată în circulația sistemică. Prorenina în sine nu are activitate de scindare a angiotensinogenului; cu toate acestea, legarea la receptorul (pro)renină (PRR) prezent în diferite țesuturi provoacă modificări structurale, producând „conformație deschisă" care se asociază cu substratul.

Aliskirenul inhibă producția de Ang I în plasmă și țesuturi prin legarea de renină (și, de asemenea, de prorenină „conformație deschisă"). Dintre inhibitorii sistemului RAA, numai inhibitorul reninei reduce activitatea reninei și Ang I (Tabelul 24.4) . Aliskirenul reduce activitatea reninei plasmatice (PRA), dar nu și concentrația de renină activă (ARC), deoarece anticorpii monoclonali utilizați pentru măsurarea ARC recunosc complexul aliskiren-renină.

Efect de scădere a tensiunii arteriale, combinație cu alte antihipertensive și studii clinice

Aliskirenul inhibă eficient activitatea reninei în plasmă și rinichi. Efectele puternice de scădere a tensiunii arteriale și efectele adverse (hipotensiune arterială, hiperkaliemie și afectarea rinichilor) reprezintă două fețe ale aceleiași monede. Aliskirenul poate fi utilizat la cei care nu sunt tolerabili cu inhibitorii ECA și ARA sau la pacienții hipertensivi cu activitate constantă a reninei plasmatice.

Mai multe studii clinice au evaluat efectele aliskirenului. Studiul ALTITUDE a investigat adăugarea de aliskiren la terapia convențională (inclusiv inhibitori ai ECA sau ARA) în

TABELUL 24.4 **Efectele inhibitorilor sistemelor renină angiotensină aldosteron asupra enzimelor, substraturilor și produselor finale**

	PRA	ARC	ANG I	ANG II	ALDOSTERON	BRADIKININA
Inhibitor de renină	↓	↑	↓	↓	↓	CA
inhibitori ai ECA	↑	↑	↑	↓	↓	↑
ARB-uri	↑	↑	↑	↑	↓	CA
Antagoniști MCR	↑	↑	↑	↑	↑	CA

(Adaptat și modificat din Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. Lancet *. 2006:368:1449-1456.)*
ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; *ARA,* blocanți ai receptorilor angiotensinei II; *ARC,* concentrație activă de renină; *MCR,* receptor de mineralocorticoizi; *NA,* neadresat; *PRA,* activitatea reninei plasmatice.

pacienți cu diabet de tip 2 cu risc ridicat. [45] Obiectivul primar a fost un compus al decesului cardiovascular, IM nonfatal, accident vascular cerebral nonfatal, spitalizare atribuită insuficienței cardiace și debutul unui eveniment renal. Studiul a constatat că aliskirenul nu a avut nici un efect suplimentar în reducerea incidenței obiectivului primar și, în schimb, a fost asociat cu o creștere a evenimentelor adverse, inclusiv hiperpotasemie și hipotensiune arterială. Pe baza acestor date, FDA a anunțat că aliskirenul nu trebuie utilizat la pacienții diabetici cu un inhibitor al ECA sau un tratament cu ARB.

Studiul Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT) a investigat utilitatea administrării aliskirenului în plus față de terapia standard la pacienții cu insuficiență cardiacă. [65] Rezultatul a arătat că nu a existat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește decesul cardiovascular sau spitalizarea ca urmare a insuficienței cardiace. În acest studiu, 80% sau mai mulți dintre pacienți au luat un inhibitor ACE sau ARA la momentul inițial, iar grupul cu aliskiren a prezentat din nou o creștere a hipercalemiei , hipotensiunii arteriale și leziunilor renale.

Adăugarea de aliskiren la un diuretic poate avea un efect aditiv de scădere a tensiunii arteriale similar cu inhibitorii ECA și BRA. Studiul Aliskiren și blocantul canalelor de calciu Amlodipină combinată ca strategie inițială de tratament pentru hipertensiune arterială (ACCELERATE) a raportat că utilizarea combinată a amlodipinei cu aliskiren este eficientă în controlul precoce al tensiunii arteriale. [66] Nu se știe dacă aceste combinații îmbunătățesc prognosticul pe termen lung.

Efecte adverse și interacțiuni medicamentoase

Similar cu inhibitorii ECA și ARA, aliskirenul este contraindicat la femeile însărcinate și la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză unilaterală a arterei renale într-un singur rinichi. Suprimarea sistemului RAA poate provoca hiperkaliemie, hipotensiune arterială și leziuni renale; riscul este mai ales mare la pacienții diabetici care iau inhibitori ai ECA sau ARA și la pacienții cu BRC.

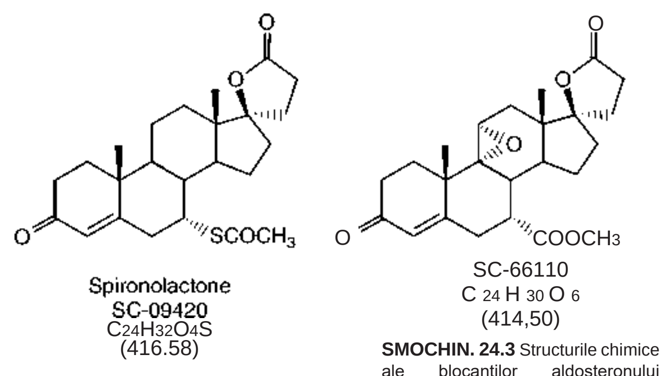
Utilizarea combinată cu itraconazol sau ciclosporină poate crește concentrația plasmatică de aliskiren. [67,68] Acest lucru pare să fie asociat cu inhibarea excreției mediate de glicoproteina P de către acești agenți; într-o cercetare de bază care a folosit șoareci knockout cu glicoproteina P, aria de sub curba aliskirenului a fost crescută de aproape șapte ori față de șoarecii de tip sălbatic. [69] Prin urmare, utilizarea aliskirenului trebuie evitată la pacienții care iau itraconazol sau ciclosporină.

ANTAGONISTI RECEPTORILOR MINERALOCORTICOIZILOR (MCR).

Aldosteronul este un hormon steroid care este sintetizat din colesterol în glanda suprarenală. CYP11B2, enzima cheie care reglează conversia corticosteronului în 18-hidroxi-corticosteron și aldosteron, este prezentă în mod specific în celulele zonei glomeruloase ale cortexului suprarenal, asigurând producția selectivă de aldosteron în aceste celule. În timpul epuizării volumului extracelular, angiotensina II se leagă de receptorul AT1R din celulele zonei glomeruloase, care inhibă canalele K^{+}, cum ar fi canalul K^{+} cu rectificare interioară Kir3.4 (codificat de gena *KCNJ5), ducând la depolarizarea membranei* . Acest lucru declanșează influxul de Ca^{2+} prin canalele de Ca^{2+} dependente de tensiune și reglează expresia CYP11B2. Producția de aldosteron este, de asemenea, reglată *prin* mecanisme independente de angiotensină II, inclusiv hiperkaliemia și stimularea ACTH.

Receptorul de mineralocorticoizi (MCR) aparține superfamiliei receptorilor nucleari, care reglează transcripția genelor gudron ca răspuns la legarea ligandului. În starea apo, MCR este prezent în citoplasmă și se complecționează cu proteinele chaperon, inclusiv proteina de șoc termic 90. La legarea cu aldosteronul , holorreceptorul se translocă în nucleu și se leagă de elementele sensibile la hormoni din promotorii ADN-ului țintă pentru a controla transcripția genei. Antagoniştii receptorilor mineralocorticoizi (MCRA) blochează competitiv

Eplerenonă



SMOCHIN. 24.3 Structurile chimice ale blocanților aldosteronului spironolactonă și eplerenonă. *(Adaptat de la Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldoste rone antagonists.* Mol Cell Endocrinol. *2004:217:27-31.)*

TABELUL 24.5 Comparația selectivității spironolactonei și eplerenonei la receptorii umani de steroizi

	EPLERENONĂ (μM)	SPIRONOLACTONA (μM)
MCR (IC50)	0,081	0,002
AR (IC50)	4.827	0,013
GR (IC50)	>100	2.899
PR (IC50)	>100	2.619

AR, receptor de androgeni; *GR,* receptor de glucocorticoizi; *MCR,* receptor de mineralocorticoizi; *PR,* receptor de progesteron.
(Adaptat de la Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosteron antagonists. Mol Cell Endocrinol . *2004:217:27-31.)*

formarea complexului aldosteron-MCR și inhibă acțiunea biologică a aldosteronului și a MCR.

Farmacologia antagoniştilor receptorilor mineralocorticoizi

În prezent, sunt disponibile două MCRA, spironolactonă și eplerenonă (Fig. 24.3) . Spironolactona a fost aprobată pentru prima dată de FDA în 1960 pentru controlul hipertensiunii, edemului și aldosteronismului primar. Deși spironolactona are o afinitate mare pentru MCR, se leagă și de alți receptori, cum ar fi receptorii de androgeni și progesteron, prezentând activitate antiandrogenă și progestagenă semnificativă, în special la doze mai mari (mai mult de 100 mg). Dezvoltarea unor MCRA foarte selective a fost o provocare ca urmare a structurii conservate a receptorilor steroizi. În 1987, oamenii de știință de la Ciba-Geigy au descoperit că derivații 9-11- α- epoxi ai spironolactonei au o selectivitate ridicată pentru MCR, iar eplerenona a fost introdusă pe piață în 2002, la 42 de ani după introducerea spironolactonei.

Spironolactona și eplerenona sunt ambele steroizi sintetici care inhibă competitiv legarea ligandului de MCR. Afinitatea eplerenonei pentru MCR este de aproximativ 40 de ori mai mică decât cea a spironolactonei. Cu toate acestea, eplerenona cauzează rareori ginecomastie și alte efecte secundare sexuale, deoarece prezintă o specificitate ridicată față de MCR (Tabelul 24.5) . [70]

Spironolactona se leagă de proteinele plasmatice și are un timp de înjumătățire plasmatică scurt (aproximativ 1,5 ore). Este transformat în doi metaboliți activi, 7α - tiometilspironolactonă (TMS) și canrenonă (care este, de asemenea, disponibilă comercial ca diuretic în Europa). Acești doi metaboliți au timpi de înjumătățire plasmatică mai lungi, 13,8 ore pentru TMS și, respectiv, 16,5 ore pentru canrenonă. Spironolactona este metabolizată de ficat, iar studiile farmacocinetice la pacienții cu ciroză au evidențiat o creștere semnificativă a timpului de înjumătățire al tonului spironolac și al metaboliților săi activi. [71] Spre deosebire de spironolactonă,

eplerenona nu este convertită în niciun metabolit activ, iar timpul său de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 3 până la 4 ore. Eplerenona se leagă moderat (50%) de proteinele plasmatice și este metabolizată în ficat de CYP3A4 (citocromul P450 3A4).

Mecanismul de acțiune

Aldosteronul și MCR controlează homeostaza fluidelor și electroliților din organism. Niveluri ridicate de MCR sunt prezente în nefronul distal al rinichiului, unde are loc reglarea fină a cantității totale de reabsorbție de sare. Spre deosebire de tiazide și diureticele de ansă, MCRA nu inhibă direct activitatea unui transportor de electroliți la nivelul membranei plasmatice. În schimb, ele modulează sinteza și degradarea mai multor mediatori de flux de electroliți prin contracararea efectelor aldosteronului. Din cauza acestei naturi, efectul natriuretic al MCRA apare relativ lent. În celulele principale, MCR reglează transcripția *SGK1* (codifică Ser/Thr kinaza SGK1) și *SCNN1A (codifică ENaC, canalul Na* $^{+}$ epitelial). SGK1 fosforilează ubiquitin ligaza NEDD4-2 (celula precursoare neuronală exprimată 4-2 cu evoluție în jos), ducând la inactivarea acesteia și la scăderea degradării ENaC. [72] Aldosteronul și MCR reglează, de asemenea, expresia cotransportatorului Na-Cl NCC în tubii contorți distali și pendrina, schimbătorul Cl- $^{/HCO3-}$ în celulele intercalate. [73-75] Aceste efecte ale aldosteronului sunt antagonizate de MCRA. În plus față de celulele epiteliale ale tubilor renali și ale colonului, MCR este prezent într-o varietate de țesuturi și organe, modulând diverse procese celulare. Semnalizarea MCR accelerează - afectarea organelor terminale prin promovarea stresului oxidativ tisular, hipertrofie , inflamație și fibroză. [76-78] Aceste efecte sunt, de asemenea, blocate de MCRA.

Efect de scădere a tensiunii arteriale și combinație cu alte antihipertensive

MCRA reduc tensiunea arterială prin inhibarea reabsorbției Na-Cl în nefronul distal și, de asemenea, prin reducerea tonusului miogen vascular. Într-un studiu, o doză medie de 96,5 mg de spi ronolactonă a scăzut tensiunea arterială sistolice/diastolice cu 18/10 mm Hg. [79] Doza de spironolactonă peste 150 mg nu a avut un efect suplimentar asupra tensiunii arteriale, dar a fost asociată cu incidența crescută a ginecomastiei. [79] În hipertensiunea arterială rezistentă, spironolactona în doză de 25 mg în asociere cu alte antihipertensive (diuretice și inhibitori ECA sau ARA) a redus efectiv tensiunea arterială cu 20 până la 25 mm Hg. [80] Efectul antihipertensiv al eplerenonei pare să fie mai mic decât cel al spironolactonei la aceeași doză, deși incidența ginecomastiei sau mastodiniei a fost semnificativ mai mică la utilizarea eplerenonei. [81] Efectul antihipertensiv al eplerenonei este raportat a fi egal la afro-americani și persoanele albe și este superior unui losartan ARB în populația afro-americană. [82] În JNC 8, utilizarea MCRA este o opțiune preferabilă pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament care iau trei sau mai multe medicamente antihipertensive. [7] Având în vedere dovezile bune că MCRA protejează împotriva disfuncției ventriculare stângi, acestea sunt indicate în special pentru hipertensiunea arterială cu insuficiență cardiacă cronică.

Efecte asupra organelor finale și studii clinice

Efecte cardiace

Spironolactona și eplerenona sunt aprobate pentru tratarea insuficienței cardiace și a disfuncției ventriculare stângi în SUA, pe baza rezultatelor unei serii de studii clinice, inclusiv RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), [83] EPHESUS (Studiu privind eficacitatea și supraviețuirea insuficienței cardiace post-infarct miocardic acut cu eplerenonă), [84] și EMPHASIS-HF (Eplerenonă

în Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure). [85] RALES este un studiu de reper care evaluează efectele protectoare ale spironolactonei cu doze mici în insuficiența cardiacă. [83] Un total de 1663 de pacienți cu fracție de ejecție scăzută (<35%) tratați cu inhibitori ECA și diuretice de ansă au fost înrolați în studiu. După o urmărire medie de 24 de luni, studiul a fost încheiat devreme deoarece analiza intermediară a determinat că spironolactona este eficientă. Studiul a

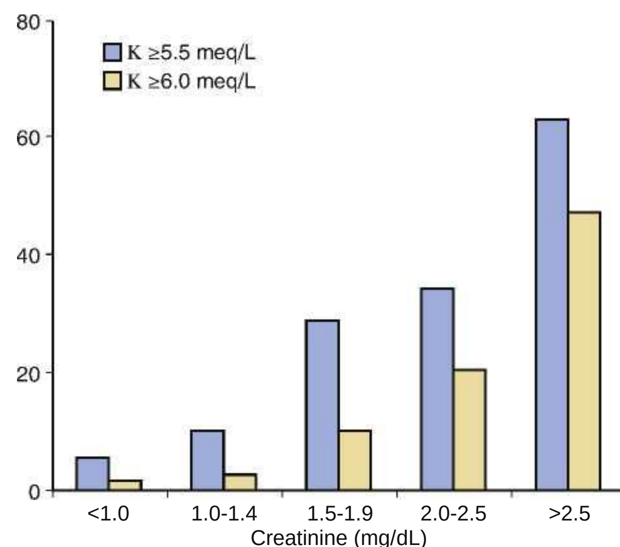


FIG. 24.4 The incidence of hyperkalemia associated with the use of spironolactone in subjects with normal and decreased kidney function. The risk of hyperkalemia increased to more than 20% when serum creatinine levels are 1.5 mg/dL or above. *(Adapted from Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure.* JACC. *2005:46:845-849.)*

demonstrat că adăugarea de spironolactonă la terapia standard a fost asociată cu scăderea cu 30% a mortalității de toate cauzele. Ginecomastie sau durere de sân a fost observată la 10% dintre pacienții din grupul cu spi ronolactonă, comparativ cu 1% dintre pacienții din grupul placebo.

Incidența hiperkaliemiei a fost minimă în studiul RALES. Cu toate acestea, riscul de creștere a K $^{+}$ seric cu utilizarea spironolactonei nu trebuie subestimat, având în vedere că pacienții cu IRC cu niveluri de creatinine serice mai mari de 2,5 mg/dL au fost excluși în RALES și că nivelurile serice de K $^{+}$ au fost monitorizate cu atenție pe parcursul studiului. Într-un studiu retrospectiv care a utilizat baza de date VISTA (Tehnologie și arhitectură a sistemului informațional al veteranilor), utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă a fost asociată cu hiperkaliemie (definită ca 5,5 mEq/L sau mai mare) la 15% dintre cei 551 de pacienți înrolați (dintre care 86% au primit ACEI sau ARB). [86] În acest studiu, autorii au remarcat că chiar și o creștere modestă a concentrației creatininei a crescut incidența hiperkaliemiei (Fig. 24.4) .

Studiul EPHESUS a evaluat eficacitatea adăugării a 25 până la 50 mg eplerenonă la terapia standard la 6632 de pacienți cu IM acut complicat cu disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejecție de 40% sau mai mică) și insuficiență cardiacă. [84] Similar studiului RALES, eplerenona a redus riscul de mortalitate totală (risc relativ 0,85; p = 0,008). Hiperkalemia gravă (6,0 mEq/L sau mai mare) a fost observată la 5,5% dintre subiecții din grupul cu eplerenonă și 3,9% dintre subiecții din grupul placebo (p = 0,008). Riscul de hipokaliemie (mai puțin de 3,5 mEq/L) a fost semnificativ mai mare în grupul placebo. Ulterior, studiul EMPHASIS-HF, care a implicat 2737 de pacienți cu clasa II NYHA și o fracțiune de ejecție de cel mult 35%, a demonstrat că rezultatul primar (compozit de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă) a avut loc semnificativ mai puțin în

grupul eplerenonă decât în grupul placebo (18,3% față de 25,9%; $p < 0,001$). [85] Pe scurt, aceste studii arată că eplerenona are efecte protectoare împotriva insuficienței cardiace cronice cu scăderea fracției de ejecție, similar cu rezultatul observat cu spironolactona. Nu s-a cunoscut dacă MCRA pot fi protectoare în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată. În studiul TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist), tratamentul cu eplerenonă a fost neutru la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și fracție de ejecție conservată (>45%, fracția medie de ejecție de 56%). [87] Interesant este că subanaliza studiului TOPCAT a arătat beneficiul spi ronolactonei la pacienții recrutați din SUA, dar nu și la cealaltă jumătate de pacienți din Rusia/Georgia; iar pacienții din SUA au fost asociați cu scăderea tensiunii arteriale și creșterea concentrațiilor serice de potasiu și creatinină , în timp ce cei din Rusia/Georgia au fost asociați fără modificări ale tensiunii arteriale, potasiului seric sau creatininei , sugerând importanța modificării hemodinamice în efectul benefic al MCRA. [88]

Efecte renale

Mai multe studii randomizate au arătat că MCRA reduc proteinuria la pacienții cu CKD, deși eficacitatea asupra efectului renal dur (adică, incidența bolii renale în stadiu terminal) rămâne de determinat. În studiul EVALUATE, eplerenone, la o doză mică de 50 mg, a ameliorat albuminuria la pacienții nediabetici cu IRC care aveau hipertensiune arterială și erau deja tratați cu inhibitori ECA sau ARB. [89] Participanții la studiu au avut o reducere normală până la ușoară a RFG, iar utilizarea eplerenonei a fost asociată cu creșterea semnificativă a nivelurilor de potasiu plasmatic; cu toate acestea, niciunul dintre participanți nu a prezentat hiperkaliemie severă, definită ca o concentrație de potasiu mai mare de 5,6 mEq/L. În mod similar, tratamentul cu finerenonă (BAY 94-8862), un antagonist MCR nesteroidian aflat în curs de dezvoltare a lui Bayer, a indus o reducere dependentă de doză a albuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică și RFG moderat redus. [90] În ambele studii, efectele antialbuminurice ale blocanților MCR sunt asociate cu reduceri semnificative ale tensiunii arteriale și ale RFG, în ciuda faptului că nu există o corelație între modificările albuminuriei de către MCRA cu cele ale tensiunii arteriale și ale RFG. Importanța natriurezei în efectul antihipertensiv al MCRA este indicată de un studiu recent care arată corelația negativă dintre PRA inițială și reducerea tensiunii arteriale indusă de spironolactonă la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la medicamente. [91] Cu toate acestea, studiile experimentale au sugerat că, pe lângă efectul asupra tensiunii arteriale, efectele protectoare ale MCRA pot fi atribuite prevenirii hiperfiltrației, ameliorării inflamației renale și efectelor favorabile asupra integrității barierei de filtrare glomerulară. Foarte important, tratamentul cu spironolactone a redus rezultatele cardiovasculare la pacienții care primesc dializă, fără a crește riscul de hiperkaliemie. [92]

Există mai multe studii care arată efectul antiproteinuric al MCRA în nefropatia diabetică. Din cauza riscului de hiperkaliemie potențială, eplerenona este contraindicată la pacienții diabetici cu proteinurie. Folosind finerenona cu o incidență posibil mai mică a hiperkaliemiei decât spironolactona și eplerenona, există două studii clinice de fază III în desfășurare care evaluează eficacitatea în nefropatia diabetică (FIGARO-DKD și FIDELIO-DKD).

Efecte adverse și interacțiuni importante medicamentoase

Utilizarea MCRA (atât spironolactonei, cât și eplerenonei) este asociată cu creșterea nivelului seric de K^+, deoarece aldosteronul crește secreția urinară de K^+ în schimbul reabsorbției Na^+ în celulele principale ale ductului colector. MCRA-urile pot crește

creatinina serică, care este probabil ca rezultat al ameliorării rației de hiperfiltrare. Aceste efecte sunt mai probabil să apară la pacienții cu funcție renală redusă și care primesc, de asemenea, inhibitori ai ECA sau ARB. Nivelurile serice ale K^+ și ale creatininei trebuie monitorizate atunci când sunt utilizate MCRA la astfel de pacienți.

Spironolactona are o afinitate pentru receptorul androgenic și -receptorul pro gesteron, iar utilizarea sa este asociată cu mastia gineco-masculină și mastodinia, mai ales la doze mai mari. Eplerenona este metabolizată de CYP3A4 și este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4, inclusiv ketoconazol, itraconazol și claritromicină. Alți inhibitori mai puțin puternici ai CYP3A4 (eritromicină, verapamil și fluconazol) pot crește, de asemenea, concentrația serică a eplerenonei și, prin urmare, se recomandă reducerea dozei inițiale de eplerenonă la pacienții care primesc deja aceste medicamente.

Referințe

1. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. Relevanța enzimei de conversie a angiotensinei tisulare: manifestări ale datelor mecaniciste și ale obiectivelor. *Sunt J Cardiol.* 2001;88:1L-20L.
2. Woodman ZL, Oppong SY, Cook S, și colab. Eliminarea enzimei de conversie a angiotensinei somatice (ECA) este ineficientă în comparație cu ACE testiculară, în ciuda clivajului la locurile tulpinilor identice. *Biochemic J.* 2000;347(Pt 3):711-718.
3. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. O nouă carboxipeptidază legată de enzima de conversie a angiotensinei (ACE2) transformă angiotensina I în angiotensină 1-9. *Circ Res.* 2000;87:E1-9.
4. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensina-(1-7) este un ligand endogen pentru receptorul Mas cuplat cu proteina G. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:8258-8263.
5. Esther CR, Marino EM, Howard TE, et al. Rolul critic al enzimei tisulare de conversie a angiotensinei, așa cum este dezvăluit de țintirea genelor la șoareci. *J Clin Invest.* 1997;99:2375-2385.
6. Sakaguchi K, Chai SY, Jackson B, et al. Inhibarea enzimei tisulare de conversie a angiotensinei. Cuantificare prin autoradiografie. *Hipertensiune arterială.* 1988;11:230-238.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520.
8. Ofițeri și coordonatori ALLHAT pentru grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-2997.
9. Heerspink HJ. Abordări terapeutice în scăderea albuminuriei: se deplasează de-a lungul căii sistemului renină-angiotensină-aldosteron. *Adv Dis. rinichi cronic.* 2011;18:290-299.
10. PC de grup. Studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
11. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină care adaugă perindopril după cum este necesar versus atenolol care adaugă bendroflumetiazid după cum este necesar, în Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Brat (ASCOT-BPLA): un studiu multicentric controlat randomizat. *Lancet.* 2005;366:895-906.
12. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotia zidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-2428.
13. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Efectele diferitelor combinații de inhibitori ai ECA asupra albuminuriei: rezultatele studiului GUARD. *Rinichi Int.* 2008;73:1303-1309.
14. Anchetatorii O, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-1559.
15. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Inhibarea combinată a angiotensinei pentru tratamentul nefropatiei diabetice. *N Engl J Med.* 2013;369:1892-1903.
16. Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). Grupul de studiu CONSENSUS Trial. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.
17. Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse și insuficiență cardiacă congestivă. Anchetatorii SOLVD. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
18. Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse. Anchetatorii SOLVD. *N Engl J Med.* 1992;327:685-691.
19. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Efectul captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677.
20. Efectul ramiprilului asupra mortalității și morbidității supraviețuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă. Investigatorii studiului privind eficacitatea infarctului acut al ramiprilului (AIRE). *Lancet.* 1993;342:821-828.
21. GISSI-3: efectele lisinoprilului și trinitratului de gliceril transdermic individual și împreună asupra mortalității la 6 săptămâni și a funcției ventriculare după infarct miocardic acut. Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza in infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343:1115-1122.
22. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. Un studiu clinic al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei trandolapril la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Grupul de studiu pentru evaluarea cardiacă a trandolaprilului (TRACE). *N Engl J Med.* 1995;333:1670-1676.
23. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Efectul zofenoprilului inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei asupra mortalității și morbidității după infarctul miocardic anterior. Investigatorii studiului de supraviețuire a infarctului miocardic de evaluare pe termen lung (SMILE). *N Engl J Med.* 1995;332:80-85.
24. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, și colab. Efectele administrării precoce a enalaprilului asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic acut. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire al enalaprilului nou scandinav II (CONSENS II). *N Engl J Med.* 1992;327:678-684.
25. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Studiul perindopril la vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). *Eur Heart J.* 2006;27:2338-2345.
26. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153.

27. Fox KM, anchetatori EUtOrocewPiscAd. Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților cu boală coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul EUROPA). *Lancet.* 2003;362:782-788.

28. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-2068.

29. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Funcția renală și necesarul de dializă la pacienții cu nefropatie cronică tratați pe termen lung cu ramipril: studiu de urmărire REIN. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Eficacitatea Ramiprilului în Nefropatie. *Lancet.* 1998;352:1252-1256.

30. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G, et al. Inhibitori ECA pentru a preveni boala renală în stadiu terminal : când să începeți și de ce posibil să nu se oprească niciodată: o analiză post-hoc a rezultatelor studiului REIN. Eficacitatea Ramiprilului în Nefropatie. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2832-2837.

31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP și colab. Efectul inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei asupra nefropatiei diabetice. Grupul de studiu colaborativ. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-1462.

32. Wright JT Jr., Bakris G, Greene T, et al. Efectul scăderii tensiunii arteriale și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: rezultate din studiul AASK. *JAMA.* 2002;288:2421-2431.

33. Anchetatorii DT, Bosch J, Yusuf S, et al. Efectul ramiprilului asupra incidenței diabetului zaharat. *N Engl J Med.* 2006;355:1551-1562.

34. Tocci G, Paneni F, Palano F, et al. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor angiotensinei II și diabet: o meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo. *Sunt J hipertens.* 2011;24:582-590.

35. Group NS, McMurray JJ, Holman RR, et al. Efectul valsartanului asupra incidenței diabetului zaharat și a evenimentelor cardiovasculare. *N Engl J Med.* 2010;362:1477-1490.

36. Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A, et al. Riscul de pneumonie asociat cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a blocanților receptorilor angiotensinei: revizuire sistematică și meta-analiză. *BMJ.* 2012;345:e4260.

37. Kostis JB, Packer M, Black HR și colab. Omapatrilat și enalapril la pacienții cu hipertensiune : studiul Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE). *Sunt J hipertens.* 2004;17:103-111.

38. Brown NJ, Byiers S, Carr D, și colab. Utilizarea inhibitorului dipeptidil peptidază-IV asociată cu risc crescut de angioedem asociat inhibitorilor ECA. *Hipertensiune arterială.* 2009;54:516-523.

39. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Efectul unei reduceri a acidului uric asupra rezultatelor renale în timpul tratamentului cu losartan: o analiză post-hoc a reducerii obiectivelor în diabetul zaharat non-insulino-dependent cu Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hipertensiune arterială.* 2011;58:2-7.

40. Gurley SB, Riquier-Brison AD, Schnermann J, et al. Receptorii de angiotensină AT1A din tubul proximal renal reglează tensiunea arterială. *Cell Metab.* 2011;13:469-475.

41. Sparks MA, Stegbauer J, Chen D, et al. Receptorii vasculari de angiotensină II de tip 1A controlează TA prin reglarea fluxului sanguin renal și excreția urinară de sodiu. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2953-2962.

42. Kemp BA, Howell NL, Gildea JJ, et al. Activarea receptorului AT(2) induce natriureza și scade tensiunea arterială. *Circ Res.* 2014;115:388-399.

43. Gurley SB, Allred A, Le TH, et al. Răspunsuri modificate ale tensiunii arteriale și fenotip cardiac normal la șoarecii ACE2-null. *J Clin Invest.* 2006;116:2218-2225.

44. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.

45. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colab. Puncte finale cardiorenale într-un studiu cu aliskiren pentru diabetul de tip 2. *N Engl J Med.* 2012;367:2204-2213.

46. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Inhibarea angiotensinei-neprilizină versus enalapril în insuficiența cardiacă. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.

47. Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independența efectului de scădere a tensiunii arteriale și a eficacității inhibitorului de neprilizină a receptorului de angiotensină, LCZ696, la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată: o analiză a studiului PARAMOUNT. *Eur J Insuficiență cardiacă.* 2014;16:671-677.

48. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în studiul de intervenție losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiunea arterială (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. *Lancet.* 2002;359:995-1003.

49. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Efectul losartanului în comparație cu captopril asupra - mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supraviețuire al insuficienței cardiace Losartan ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-1587.

50. Dickstein K, Kjekshus J. Group OSCotOS. Efectele losartanului și captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu risc ridicat după infarct miocardic acut: studiul randomizat OPTIMAAL. Studiu optim în infarctul miocardic cu Losartanul antagonist al angiotensinei II. *Lancet.* 2002;360:752-760.

51. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial I. Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-1675.

52. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Efectele candesartanului asupra mortalității și morții la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: programul CHARM-Overall. *Lancet.* 2003;362:759-766.

53. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, și colab. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. *Lancet.* 2003;362:772-776.

54. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, și colab. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. *Lancet.* 2003;362:767-771.

55. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. *Lancet.* 2003;362:777-781.

56. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ și colab. Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-2467.

57. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ și colab. Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat cu insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-1906.

58. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR și colab. Efectul renoprotector al antagonistului receptor al angiotensinei irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.

59. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., et al. Olmesartan pentru întârzierea sau prevenirea uriei cu microalbumină în diabetul de tip 2. *N Engl J Med.* 2011;364:907-917.

60. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M și colab. Rezultate renale cu telmisartan, ramipril sau ambele, la persoanele cu risc vascular ridicat (studiul ONTARGET): un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat. *Lancet.* 2008;372:547-553.

61. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Efectele olmesartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare în diabetul de tip 2 cu nefropatie evidentă: un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo. *Diabetologia.* 2011;54:2978-2986.

62. Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, și colab. Reducerea albuminuriei indusă de medicamente este asociată cu renoprotecția ulterioară: o meta-analiză. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2055-2064.

63. Stangier J, Su CA, Hendriks MG, et al. Efectul telmisartanului asupra farmacocineticii digoxinei la starea de echilibru la voluntari de sex masculin sănătoși. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(12 Pt 1):1373-1379.

64. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, et al. Hipertensiune arterială: modificări ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. *Circ Res.* 2015;116:960-975.

65. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, et al. Efectul aliskirenului asupra mortalității după externare și reinternerilor cu insuficiență cardiacă în rândul pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă: studiul randomizat ASTRONAUT. *JAMA.* 2013;309:1125-1135.

66. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC și colab. Aliskiren și combinația de blocant al canalelor de calciu amlodipină ca strategie de tratament inițială pentru controlul hipertensiunii arteriale (ACCELERATE): un studiu randomizat, cu grupuri paralele. *Lancet.* 2011;377:312-320.

67. Tapaninen T, Backman JT, Kurkinen KJ și colab. Itraconazolul, un inhibitor al glicoproteinei P și al CYP3A4, crește semnificativ concentrațiile plasmatice și crește efectul de inhibare a reninei al aliskirenului. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:359-367.

68. Rebello S, Compain S, Feng A, et al. Efectul ciclosporinei asupra farmacocineticii aliskirenului la subiecții sănătoși. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:1549–1560.

69. Tsukimoto M, Ohashi R, Torimoto N, et al. Efectele inhibării glicoproteinei P intestinale asupra farmacocineticii aliskirenului la maimuțele cynomolgus. *Eliminarea medicamentelor Biopharm.* 2015;36:15-3

70. [Rezumat] Garthwaite SM, McMahon EG. Evoluția antagoniștilor aldosteronului. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217:27–31.

71. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, et al. Farmacocinetica și farmacodinamia spironolactonei la pacienții cu ascită cirotică. *Gastroenterologie.* 1992;102:1680–1685.

72. Kamynina E, Staub O. Acțiunea concertată a ENaC, Nedd4-2 și Sgk1 în transportul transepitelial Na(+). *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283:F377-387.

73. Kim GH, Masilamani S, Turner R, et al. Cotransportatorul Na-Cl sensibil la tiazide este o proteină indusă de aldosteron. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:14552-14557.

74. Verlander JW, Hassell KA, Royaux IE, et al. Deoxicorticosteronul reglează PDS (Slc26a4) în rinichiul de șoarece: rolul pendrinei în hipertensiunea indusă de mineralocorticoizi. *Hipertensiune arterială.* 2003;42:356-362.

75. Shibata S, Rinehart J, Zhang J, și colab. Fosforilarea receptorilor mineralocorticoizi reglează legarea ligandului și răspunsul renal la depleția de volum și hiperkaliemie. *Cell Metab.* 2013;18:660-671.

76. Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, et al. Deleția receptorului cardiomiocitar mineralocorti coid ameliorează remodelarea adversă după infarctul miocardic. *Circulație.* 2011;123:400-408.

77. Shibata S, Fujita T. Receptorii mineralocorticoizi în patofiziologia bolilor cronice de rinichi și a sindromului metabolic. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350:273-280.

78. Ayuzawa N, Nagase M, Ueda K, et al. Activarea mediată de Rac1 a receptorului de mineralocorticoizi în leziunea cardiacă indusă de suprasarcină de presiune. *Hipertensiune arterială.* 2016;67:99-106.

79. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Eficacitatea și toleranța spironolactonei în hipertensiunea esențială. *Sunt J Cardiol.* 1987;60:820-825.

80. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Eficacitatea spironolactonei în doză mică la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Sunt J hipertens.* 2003;16(11 Pt 1):925-930.

81. Parthasarathy HK, Menard J, White WB și colab. Un studiu dublu-orb, randomizat, care compară efectul antihipertensiv al eplerenonei și spironolactonei la pacienții cu hipertensiune și dovezi de aldosteronism primar. *J Hipertens.* 2011;29:980-990.

82. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea eplerenonei și losartanului la pacienții hipertensivi alb-negru. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1148-1155.

83. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. *N Engl J Med.* 1999;341:709-717.

84. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-1321.

85. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenonă la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.

86. Shah KB, Rao K, Sawyer R, et al. Adecvarea monitorizării de laborator la pacienții tratați cu spironolactonă pentru insuficiență cardiacă congestivă. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:845-849.

87. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF și colab. Spironolactonă pentru insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-1392.

88. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Variația regională a pacienților și a rezultatelor în studiul Tratamentul insuficienței cardiace cu funcție cardiacă conservată cu un antagonist de aldosteron (TOPCAT). *Circulație.* 2015;131:34-42.

89. Ando K, Ohtsu H, Uchida S și colab. Efectul anti-albuminuric al blocantului aldosteronului eplerenonă la pacienții hipertensivi non-diabetici cu albuminurie: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. *Lancet Diab Endocrinol.* 2014;2:944-953.

90. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Efectul finerenonei asupra albuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică: un studiu clinic randomizat. *JAMA.* 2015;314:884-894.

91. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactonă versus placebo, bisopro lol și doxazosin pentru a determina tratamentul optim pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente (PATHWAY-2): un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. *Lancet.* 2015;386:2059-2068.

92. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactona reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară și cerebrovasculară la pacienții cu hemodializă. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:528-536.

25 Blocante ale canalelor de calciu

Alun Hughes



Blocanții canalelor de calciu (CCB) au aplicații terapeutice extinse. Trei CCB au fost enumerate în cele patruzeci de cele mai frecvent utilizate prescripții și medicamente fără prescripție medicală din Sondajul Slone privind utilizarea recentă a medicamentelor de către populația adultă ambulatorie din Statele Unite în perioada 1998-1999. [1] În perioada 2001-2010, aproximativ 20% dintre adulții hipertensivi din Statele Unite au raportat că au luat un CCB, [2] cu amlodipina fiind cel mai prescris medicament. [3]

Acest capitol se va concentra pe această clasă de medicamente în relație cu hipertensiunea arterială sistemică. Utilizarea CCB în terapia combinată pentru hipertensiune arterială este tratată în Capitolul 27 . Utilizările CCB în alte afecțiuni, inclusiv angina pectorală și boala cardiacă ischemică, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune pulmonară, migrenă, boala Reynaud, obstetrică și boli neurologice nu vor fi acoperite, cu excepția cazului în care coexistența acestor afecțiuni poate influența selecția acestei clase de agenți în hipertensiune arterială . Luarea în considerare va fi, de asemenea, limitată la medicamentele utilizate clinic care acționează selectiv asupra canalelor de calciu dependente de tensiune (VGCC). În consecință, acest capitol nu va acoperi agenții neselectivi (de exemplu, piperazine, benzotiazinone, pirazine și indol sulfone) care sunt uneori incluși în unele sisteme de clasificare CCB. [4,5]

CALCIUL ȘI CELULELE

În condiții de repaus, membrana celulară este foarte impermeabilă la ionii de Ca^{2+} și există un gradient electrochimic considerabil pentru intrarea Ca^{2+} ca rezultat al potențialului negativ al membranei celulare și al gradientului abrupt de concentrație al Ca^{2+} prin membrana celulară. Intrarea și efluxul de Ca^{2+} în și din celulă depind de un număr de canale specializate , schimbătoare și transportoare, [6] iar modificările concentrației de Ca^{2+} intracelular care rezultă din modificările permeabilității nete la Ca^{2+} joacă un rol major în fiziologia celulară de la fertilizare până la moartea celulei. [6]

BIOLOGIA MOLECULARĂ ȘI FIZIOLOGIA CANALELOR DE CALCI CU TENSIUNE

VGCC cuprind o familie mare de proteine transmembranare care joacă un rol important în intrarea Ca^{2+} în multe tipuri de celule. Au fost publicate scurte istorii ale descoperirii lor și ale personalităților cheie implicate. [7,8] După cum sugerează numele lor, porționarea VGCC este sensibilă la potențialul membranei celulare și depolarizarea este asociată cu o creștere a probabilității ca canalul să adopte o conformație care să permită pătrunderea Ca^{2+} (o „stare deschisă"). Se consideră că VGCC există în cel puțin patru stări conformaționale distincte: repaus, parțial activat, deschis și inactivat [9]; și CCB poate modifica tranziția între stările de canal (vezi mai târziu). În condiții fiziologice, un VGCC deschis va permite trecerea a peste 106 ioni de Ca^{2+} pe secundă, menținând în același timp o selectivitate extrem de ridicată pentru ionii de Ca^{2+}. [10] Selectivitatea ridicată a VGCC este atribuită celor patru resturi de glutamat din porul canalului care acționează ca un filtru de selectivitate. [11]

Subtipuri de canale de calciu dependente de tensiune

VGCC au fost inițial subdivizate în subtipuri pe baza caracteristicilor lor electrofiziologice. [12] Au fost descrise șase categorii principale : L (de lungă durată), T (tranzitorie), N (Nici T, nici L, sau neuronale), P (celule Purkinje), Q (după P) și R (Restau, sau Rezistent, sau după Q), fiecare cu mai multe subtipuri. Mai recent, clasificarea a fost rafinată pe baza biologiei moleculare a subunităților α1 (Tabelul 25.1) . [12,13]

De obicei, VGCC constă din trei subunități (α 1, β , α 2 δ) (Fig. 25,1); în mușchiul scheletic este prezentă o subunitate suplimentară (subunitatea γ). [14] Subunitatea α 1 formează miezul canalului și este responsabilă de permeația Ca^{2+} . Este format din patru domenii omoloage (domeniile I-IV), fiecare compus din șase elice α care se întind pe membrană (S1-S6). Se crede că S4 acționează ca senzor de tensiune. [13] Alte subunități auxiliare (Tabelul 25.2) influențează comportamentul de ancorare a canalului, traficul, porțile și inactivarea și se pot asocia, de asemenea, cu alte canale sau proteine care le influențează funcția. [14,15]

Canale de calciu dependente de tensiune în muschii cardiaci și neted

Canalele de calciu de tip L ($Ca_V1.2$) sunt subtipul predominant prezent în mușchiul cardiac și neted, [14] dar alte subtipuri (VGCC de tip P/Q [$Ca_V2.1$] [16]; VGCC de tip T [$Ca_V3.1$ și $Ca_V3.2$] [17,18]) coexistă și contribuie la funcția cardiovasculară , deși cu roluri aparent minime în controlul general al tensiunii arteriale. [19-21] Knockout condiționat de $Ca_V1.2$ în mușchiul neted la șoarece a redus semnificativ tensiunea arterială și a abolit tonul miogen în concordanță cu un rol funcțional major pentru acest subtip de canal. [19] În schimb, knockout-ul $Ca_V3.1$ sau $Ca_V3.2$ (VGCC de tip T) nu a avut niciun efect asupra tensiunii arteriale, [20,21.] deși conducerea atrioventriculară a fost întârziată și frecvența cardiacă în repaus a fost scăzută prin knockout al $Ca_V3.1$. [20] În ciuda lipsei de efect asupra tensiunii arteriale, dovezile de la șoareci knockout sugerează că Cav3.1 participă la formarea neointimei după leziuni vasculare, [20] în timp ce Cav3.2 participă la hipertrofia cardiacă indusă de presiune și indusă de angiotensină II. [22] $Ca_V2.1$ (VGCC de tip P/Q) și $Ca_V3.1$ (VGCC de tip T) sunt prezente în vascularizația arterială și pot juca un rol în reglarea rezistenței vasculare renale. [23] VGCC de tip L și P/Q sunt prezente și joacă un rol funcțional în arterele preglomerulare , în timp ce VGCC de tip T sunt prezente atât în arteriolele aferente, cât și în cele eferente. [22,24]

Toate genele pentru subunitățile VGCC pot suferi splicing alternativ [14]; de exemplu , gena $Ca_V1.2$ conține 55 de exoni, dintre care 19 exoni pot fi supuși splicing-ului alternativ, producând potențial 219 combinații. [25] Îmbinarea variabilă dă naștere la canale ionice cu caracteristici de pornire vizibil diferite, afinități diferite pentru CCB și, în unele cazuri, consecințe patologice. [14] Comportamentul VGCC este modulat de o gamă largă de mecanisme de semnalizare intracelulară, cu protein kinază dependentă de guanozin monofosfat ciclic, adenozină ciclică

TABLE 25.1 Voltage-Gated Calcium Channel Types, α1 Subunits, Physiological Function, and Inherited Diseases

Ca^{2+} CURRENT	α1 SUBUNIT	GENE	CHROMOSOME	SPECIFIC BLOCKER	FUNCTION	INHERITED DISEASES
L-type	Cav1.1	CACNA1S	1q31-32	DHP	Excitation-contraction coupling in skeletal muscle, gene transcription	Hypokalemic periodic paralysis
	Cav1.2	CACNA1C	12p13.3	DHP	Excitation-contraction coupling in cardiac and smooth muscle, endocrine secretion, neuronal Ca^{2+} transients in cell bodies and dendrites, enzyme regulation, gene transcription	Timothy syndrome; cardiac arrhythmia with developmental abnormalities and autism spectrum disorders
	Cav1.3	CACNA1D	3p14.3	DHP	Cardiac pacemaking, endocrine secretion, Ca^{2+} transients in cell bodies and dendrites, auditory transduction	
	Cav1.4	CACNA1F	Xp11.23	DHP	Visual transduction	Stationary night blindness
P/Q-type	Cav2.1	CACNA1A	19p13.1	ω-CTx-GVIA	Neurotransmitter release, dendritic Ca^{2+} transients	
N-type	Cav2.2	CACNA1B	9q34	ω-agatoxin	Neurotransmitter release, dendritic Ca^{2+} transients	
R-type	Cav2.3	CACNA1E	1q25.31	SNX-482	Neurotransmitter release, dendritic Ca^{2+} transients	Familial hemiplegic migraine cerebellar ataxia
T-type	Cav3.1	CACNA1G	17q22		Pacemaking and repetitive firing	
	Cav3.2	CACNA1H	16p13.3		Pacemaking and repetitive firing	Absence seizures
	Cav3.3	CACNA1I	22q13			

(Modified from Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. Cold Spring Harb Perspect Biol. *2011; 3[8].)*
ω-CTx-GVIA, ω-conotoxin-GVIA from the cone snail *Conus geographus*; *DHP,* dihydropyridine; *SNX-482,* a synthetic version of a peptide toxin from the tarantula *Hysterocrates gigas*.

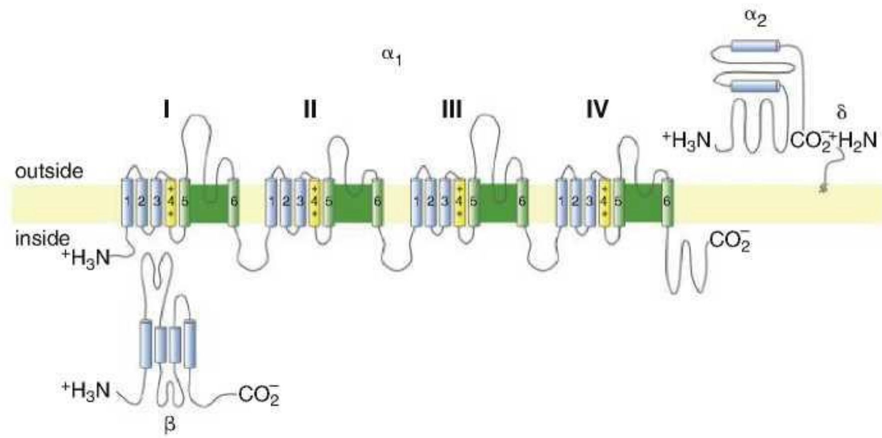


FIG. 25.1 Subunit structure of a voltage-gated calcium channel in cardiac or smooth muscle. *(Modified from Catterall WA. Voltage-gated calcium channels.* Cold Spring Harb Perspect Biol. *2011; 3[8].)*

protein kinaza dependentă de monofosfat și protein kinaza C joacă roluri importante în mediarea efectului stimulilor inotropi și cronotropi asupra inimii și influențelor vasomotorii asupra sistemului vascular. [14,26]

MEDICAMENTE ACȚIONATE PE CANALE DE CALCI DE TIP L

Dihidropiridine

93. dihidropiridinele (DHP) sunt cel mai frecvent utilizat tip de CCB în hipertensiune arterială. [3] DHP acționează prin legarea la un situs care este format din reziduuri de aminoacizi în două segmente S6 adiacente plus segmentul S5 intermediar (Fig. 25.1) .

Ei au acces la acest loc din partea extracelulară a membranei, [27] eventual printr-o cale de trotuar similară cu cea postulată pentru anestezicele locale. [28] DHP se leagă de preferință la starea deschisă/inactivată a VGCC și legarea are ca rezultat modificarea porții canalului. Toate DHP utilizate clinic acționează prin promovarea tranziției VGCC într-o stare inactivată neconductivă, așa cum este prevăzut de ipoteza „receptorului modulat". [29] Există și forme agoniste ale DHP, deși nu au rol clinic. Agonistul DHP se leagă de aceeași regiune a VGCC ca și antagonistul DHP (deși este posibil să nu aibă ținte moleculare identice [27]) și crește probabilitatea ca canalul să adopte o stare lungă deschisă care apare doar rar în condiții normale. [30] În unele cazuri (de exemplu, [S]-BAY K 8644 și [R]-BAY K 8644), enantiomeri ai aceleiași entități chimice

TABLE 25.2 Voltage-Gated Calcium Channel Accessory Subunits

SUBUNIT	FORMS	GENE	CHROMOSOME	FUNCTION
α2δ	Cavα2δ-1	CACNA2D1	7q21-q22	Membrane trafficking of α_1 subunit, increase in current amplitude, activation/inactivation kinetics, voltage dependence of activation
	Cavα2δ-2	CACNA2D2	3p21.3	Increase in current amplitude
	Cavα2δ-3	CACNA2D3	3p21.1	Increase in current density, voltage dependence of activation, steady state inactivation
	Cavα2δ-4	CACNA2D4	12p13.33	Increase in current amplitude
β	Cavβ1	CACNB1	17q21-q22	Membrane trafficking of α_1 subunit, targeting of $\alpha_1$1.1 to triads, increase in current amplitude, activation/inactivation kinetics
	Cavβ2	CACNB2	10p12	Membrane trafficking of α_1 subunit, increase in current amplitude activation/inactivation kinetics, targeting of $\alpha_1$1.4 in retina
	Cavβ3	CACNB3	12q13	Membrane trafficking of α_1 subunit, increase in current amplitude, activation/inactivation kinetics
	Cavβ4	CACNB4	2q22-q23	Membrane trafficking of α_1 subunit, increase in current amplitude, activation/inactivation kinetics
γ[a]	Cavγ1	CACNG1	17q24	Inhibitory effect, activation/inactivation kinetics
	Cavγ6	CACNG6	19q13.4	Reduction of current amplitude

[a]Total of 8 γ subunits have been identified but only γ1 and γ6 are considered to be subunits of voltage-gated calcium channels.
(Modified from Arikkath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. Curr Opin Neurobiol*. 2003;13:298-307.)*

TABLE 25.3 Classification of Dihydropyridines Into First, Second, and Third Generation

	SECOND GENERATION		
FIRST GENERATION	Novel Formulation (IIa)	New Chemical Entity (IIb)	THIRD GENERATION[b]
Nifedipine	Nifedipine SR/GITS	Benidipine	Amlodipine
Nicardipine	Felodipine ER[a]	Felodipine[a]	Azelnidipine
	Nicardipine SR	Isradipine	Clevidipine
		Nilvadipine	Efonidipine
		Nimodipine	Lacidipine
		Nisoldipine	Lercanidipine
		Nitrendipine	Manidipine

[a]Felodipine may be classified as either a IIa or a IIb agent.
[b]In some classifications clevidipine, lercanidipine, and lacidipine are referred to as fourth-generation dihydropyridines.
(Table modified from Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. Blood Press*. 1996;5:206-208.)*
GITS, Gastrointestinal therapeutic system; *ER,* extended-release; *SR,* sustained-release.

acţionează ca agonist şi, respectiv, antagonist, iar agoniştii pot fi convertiţi în antagonişti sau invers în urma mutaţiei specifice locului a canalului sau prin condiţii experimentale modificate. [5]

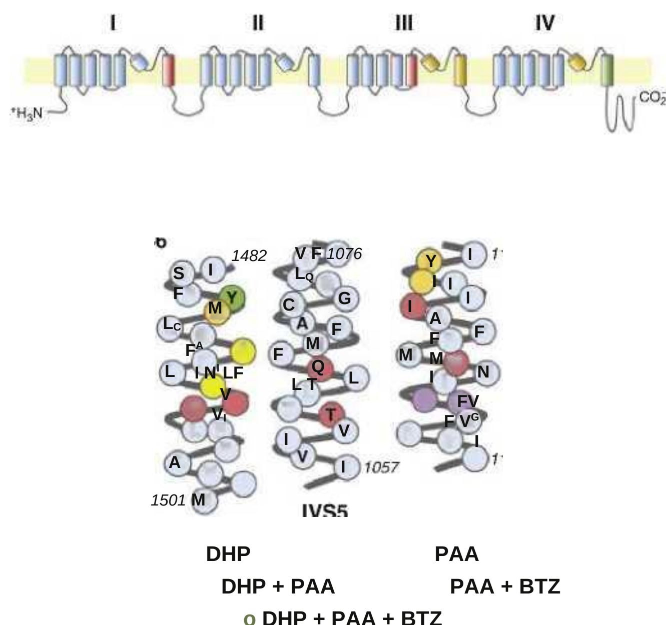
Mecanismul prin care DHP reduce intrarea Ca $^{2+}$ a fost studiat pe larg. Un model recent sugerează că DHP stabilizează o stare impermeabilă care leagă un singur ion Ca2 $^{+}$. [27] Legarea preferenţială a DHP la canalele în stare deschisă sau inactivată înseamnă că afinitatea DHP este influenţată de potenţialul membranei (adică dependenţa de tensiune). DHP prezintă afinitate mai mare pentru VGCC în condiţii mai depolarizate deoarece în aceste condiţii este favorizată probabilitatea stării deschise sau inactivate. Dependenţa de tensiune a DHP explică parţial de ce aceste medicamente acţionează în mod preferenţial asupra VGCC în muşchiul neted vascular în comparaţie cu muşchiul cardiac, deoarece celulele musculare netede vasculare menţin în general un potenţial de membrană mai depolarizat decât miocitele cardiace. [31] Cu toate acestea, alţi factori contribuie, de asemenea, la - acţiunea preferenţială a DHP asupra sistemului vascular. Aceşti factori includ sensibilitatea mai scăzută la DHP a subtipurilor Ca $_V$ 1.3 şi Ca $_V$ 1.4 din inimă şi expresia mai mare a variantelor de îmbinare ale Ca $_V$ 1.2 în muşchiul neted vascular care arată o afinitate mai mare pentru DHP. [32]

DHP poate fi în continuare subclasificat în agenţi de prima, a doua şi a treia generaţie. Iniţial, aceasta s-a bazat pe secvenţa dezvoltării medicamentului, însă doar pentru că un medicament este dezvoltat mai târziu nu implică neapărat superioritate. [33] O clasificare mai recentă şi mai persuasivă se bazează pe proprietăţile farmacocinetice şi farmacodinamice ale
DHP (Tabelul 25.3) . [34] Au fost propuse şi alte clasificări bazate pe vasculare: selectivitatea cardiacă şi durata de acţiune. [33]

Fenilalchilamine

Verapamilul, un membru al subclasei de fenilalchilamine (PAA) a CCB (alţi membri ai acestei subclase includ galopamil şi tiapamil) a fost primul CCB descoperit şi este singurul membru al acestei subclase care a fost utilizat pe scară largă în hipertensiune arterială. [35] Verapamilul se leagă de aminoacizi din segmentele S6 din domeniile III şi IV ale subunităţii α 1 a VGCC. [36] Situl de legare a PAA se suprapune cu locul la care se leagă DHP (Fig. 25.2) şi legarea verapamilului poate duce la modularea alosterică a legării DHP. [36]

Spre deosebire de DHP, verapamilul obţine acces la site-ul său de legare *printr* -o cale intracelulară şi prezintă o legare preferenţială la canale în stare deschisă. [37] Prin urmare, Verapamilul prezintă dependenţă de frecvenţă sau dependenţă de utilizare, adică legarea sa este favorizată de deschiderea frecventă repetitivă a VGCC. Acest lucru explică eficacitatea verapamilului în tratamentul aritmiilor supraventriculare şi efectele cardiace mai pronunţate ale verapamilului în comparaţie cu DHP. Spre deosebire de DHP, verapamilul încetineşte ritmul cardiac după utilizarea cronică în hipertensiune , efect care este mai marcat în timpul efortului. [38] Cu toate acestea, verapamilul are efecte minime asupra debitului cardiac datorită creşterii compensatorii a volumului vascular, iar scăderea tensiunii arteriale este atribuită unei reduceri a rezistenţei vasculare sistemice. [38]



SMOCHIN. 25.2 Segmente și aminoacizi în segmentele care interacționează cu blocanții canalelor de calciu. Sunt prezentate interacțiunile cu dihidropiridinele (DHP; roșu), fenilakilaminele (PAA; violet), PAA + benzotiazepine (PAA + BTZ; galben), DHP+PAAs (portocaliu) și toate cele trei clase de blocanți, DHP + PAAs + BTZ (verde). Segmentul IS6 contribuie în mod semnificativ la legarea cu afinitate mare a DHP la canalul de tip L al mușchilor netezi. Numerotarea aminoacizilor este în conformitate cu secvența Ca_v1.2b. *(Modificat din Lacinova L. Canale de calciu dependente de tensiune.* Gen Physiol Biophys. *2005; 24(Suppl 1):1-78.)*

Benzotiazipine

Diltiazem, este singurul exemplu de subclasa de benzotiazepine a CCB utilizat clinic. Inhibarea cu diltiazem a VGCC este efectuată prin legarea la resturile de aminoacizi situate în segmentele IIIS6, IVS6. [39] Unii, dar nu toți, acești aminoacizi sunt, de asemenea, implicați în legarea DHP și PAAs (Fig. 25.2) . Verapamil și diltiazem nu concurează unul cu celălalt pentru legare, [36] deși ambele pot modula legarea DHP. [40] Diltiazem, similar cu verapamilul, inhibă VGCC într-o manieră dependentă de frecvență și utilizare , deși dependența de utilizare a diltiazemului este mai puțin proeminentă decât pentru verapamil [37] iar efectele sale cardiodepresive sunt mai puțin marcate. [38,41] În ciuda activității sale cardiodepresive, diltiazem scade tensiunea arterială printr-o reducere a rezistenței vasculare sistemice . [42]

Farmacocinetică și interacțiuni medicamentoase

Farmacocinetica DHP de prima generație și non-DHP, verapamil și diltiazem sunt relativ similare. [43] Ele sunt aproape complet absorbite după administrarea orală și sunt eliminate în primul rând prin metabolismul hepatic, dar biodisponibilitatea lor variază între 10% și 60% din cauza diferențelor în metabolismul de prim pasaj . [44] Durata de acțiune a DHP de prima generație și a formulărilor cu eliberare imediată de verapamil și diltiazem este destul de scurtă, ceea ce le face mai puțin ideale în tratamentul hipertensiunii arteriale. Formulările cu eliberare imediată de DHP de prima și a doua generație cu acțiune mai scurtă (de exemplu, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină) au avut un debut rapid de acțiune care a fost asociat cu tahicardie mediată de activarea baroreflexului. [45,46] Acest fenomen poate explica cazurile de angină pectorală după nifedipină . [47] Într-un studiu caz-control din 1995 Psaty et al. au raportat că utilizarea CCB cu acțiune scurtă, în special în doze mari, a fost asociată cu un risc crescut de infarct miocardic . [48] O meta-analiză ulterioară bazată pe

16 studii clinice randomizate (RCT) de prevenire secundară au constatat un efect advers semnificativ asupra mortalității totale, atribuit în mare parte testelor clinice randomizate care au utilizat 80 mg sau mai mult de nifedipină pe zi. [49] Deși controversat, [50] aceste constatări și altele au

TABLE 25.4 Pharmacokinetics of Selected Calcium Channel Blockers Used in Hypertension

DRUG	HALF-LIFE, HOURS	Tmax, HOURS	REFERENCE
Amlodipine	35-50	6-12	57
Clevidipine[a,b]	0.25 (i.e., ~15 mins)	0.03-0.06 (i.e., 2-4 mins)	160
Felodipine	20-25	2-8	57
Isradipine	8-12	1.5	57
Lacidipine	6-19	1-2[c]	161,162
Lercanidipine	2-5	1.5-3	162,163
Nicardipine	1-4	1-2	57
Nifedipine GITS	2	6	57
Nisoldipine	6-19	1-2	57
Diltiazem	2.5	6-11	164
Verapamil	4.5-12	4-6	164

Drugs chosen are calcium channel blockers approved for use in hypertension in the United States, Europe, or United Kingdom.
[a]Indicated for the reduction of blood pressure by the Federal Drugs Agency when oral therapy is not feasible or not desirable.
[b]Approved for use to lower blood pressure in adults preparing for surgery, undergoing surgery, or immediately after surgery by Medicines & Healthcare products Regulatory Agency.
[c]Despite a relatively short plasma half-life, lacidipine has a long duration of action, probably because of its high lipophilicity.
GITS, Gastrointestinal therapeutic system; T_{max}, time taken to reach maximum concentration.

condus la apeluri pentru a evita DHP cu acțiune scurtă. [51] Un consens este că aceste formulări cu acțiune scurtă nu au loc nici măcar în gestionarea hipertensiunii arteriale, chiar și în situația de urgență [51] și că medicamentele cu acțiune prelungită în formulări o dată pe zi sunt de preferat. [52]

Ulterior, au fost dezvoltate formulări de nifedipină cu eliberare modificată pentru a obține un debut mai lent și o durată mai lungă de acțiune; utilizarea o dată pe zi a unor astfel de formule reduce tahicardia și atinge niveluri de control al tensiunii arteriale pe 24 de ore și rapoarte vârf-minim care sunt similare cu CCB de generație mai nouă. [53] BCC de generație mai nouă au un debut lent și o durată mai lungă de acțiune asociată cu efecte preferențiale mai mari asupra sistemului vascular (raport vascular/cardiac >100) [54] și nu sunt asociate cu multă tahicardie reflexă. [46,54] Proprietățile farmacocinetice ale CCB selectate sunt - rezumate în Tabelul 25.4 .

CCB are multe interacțiuni importante cu alte medicamente. [43] Unele apar din interacțiuni farmacodinamice; de exemplu, beta-blocantele și verapamilul nu trebuie utilizate simultan din cauza - efectelor lor inotrope și cronotropice negative aditive asupra inimii. [3] Combinația de dantrolen și verapamil a fost, de asemenea, raportată că duce la hiperkaliemie și depresie miocardică, probabil pentru că hiperkaliemia sporește efectele cardiodepresive ale verapamilului. [55] Alte interacțiuni pot fi atribuite efectelor farmacocinetice; de exemplu, verapamilul și diltiazemul cresc nivelul de digoxină , probabil prin scăderea clearance-ului renal și extrarenal. [43] Verapamil și diltiazem cresc, de asemenea, nivelurile de ciclosporină, carbamazepină, fenitoină, prazosin și teofilină. [43] Verapamilul și diltiazemul sunt metabolizate de CYP3A4, de aceea inductorii (de exemplu, rifampinul) și inhibitorii (de exemplu, eritromia cin, itraconazolul, cimetidină) sunt probabil să conducă la scăderea și, respectiv, creșterea nivelurilor plasmatice ale acestor două CCB. [43] Sucul de grapefruit, care conține flavonoide care inhibă intestinul

TABELUL 25.5 **Inhibarea canalelor de calciu care nu sunt de tip L de către blocanții canalelor de calciu**

CANAL REFERINȚE DE MEDICAMENT DE SUBTIP		
N	Amlodipină, barnidipină, benidipină, cilnidipină, nicardipină	165-167
P/Q	Amlodipină, barnidipină, benidipină, nicardipină (dovezi echivoce sau inconsistente pentru cilnidipină și nimodipină)	165-167
de tip T	, benidipină, isradipină, 65,66,168 efonidipină, manidipină, nicardipină, niguldipină, nisoldipină (dovezi echivoce sau inconsistente pentru amlodipină, felodipină, nimodipină și nitrendipină)	

Medicamentele enumerate realizează o inhibare de 50% sau mai mare ($IC50$) pentru subtipul de canal la concentrații care se suprapun cu sau nu sunt de trei ori mai mici decât IC50 lor pentru canalele de calciu de tip L.
Dovezile inconsistente pot rezulta din diferențele experimentale și metodologice dintre studii, diferențele dintre canalele exprimate și cele native sau diferențele dintre variantele de îmbinare.

CYP3A4 crește biodisponibilitatea orală a mai multor CCB, cu cel mai marcat efect asupra felodipinei. [56] În plus, verapamilul inhibă transportul medicamentului mediat de glicoproteina P, care poate modifica absorbția intestinală a mai multor medicamente și poate afecta distribuția acestora în țesuturile periferice și în sistemul nervos central. [57]

Trebuie avută prudență în utilizarea CCB la pacienții cu boală hepatică, deoarece metabolismul acestora poate fi redus, ducând la concentrații plasmatice mai mari și la o potențială toxicitate. În general, în cazul insuficienței hepatice, trebuie utilizate doze inițiale și de întreținere mai mici de CCB. [58] Modificarea dozei pentru majoritatea CCB nu este de obicei necesară în insuficiența renală, [59] deși verapamilul poate fi o excepție. [58]

Acțiuni asupra canalelor de calciu care nu sunt de tip L (tip N, tip P/Q și tip T)

Cele trei clase majore de CCB au fost identificate inițial pe baza efectelor lor de blocare asupra VGCC de tip L. Alte VGCC (non-tip L) au fost considerate a fi relativ insensibile la DHP. [60] Mai recent, totuși, s-a descoperit că mai multe CCB inhibă VGCC de tip N și de tip P/Q și/sau de tip T la concentrații care se suprapun cu sau sunt apropiate de cele care inhibă VGCC de tip L (Tabelul 25.5) . Blocarea VGCC de tip N ar putea duce la efecte simpato-inhibitoare mai pronunțate, [61,62.] sau efecte inhibitoare asupra eliberării de aldosteron. [62] Acțiunile inhibitorii asupra VGCC de tip P/Q ar putea crește efectele vasodilatatoare, în special în circulația renală. [23] Inhibarea VGCC de tip T ar putea reduce tahicardia reflexă, reduce secreția de aldosteron și poate contribui la efectele protectoare renale. [63] Diferențele dintre DHP de prima și a doua/a treia generație au fost atribuite în parte unor astfel de diferențe de farmacodinamică, agenții de a doua/a treia generație tind să posede un profil inhibitor mai mixt asupra VGCC, [64.] deși, după cum sa discutat mai sus, diferențele de farmacocinetică sunt, de asemenea, probabil să fie importante din punct de vedere clinic.

Recent, alte CCB au fost dezvoltate cu scopul de a avea efecte preferențiale sau echipotente asupra VGCC de tip non-L. Acestea includ mebefradil (Ro 40-5967), un derivat de tetralină substituit cu benzimid-azolil, care a arătat selectivitate pentru VGCC de tip T față de tipul L, [65] dar a afectat și alte canale [66] și a fost retras ca urmare a riscurilor din interacțiunile medicamentoase. [67] Efonidipina, un DHP de a treia generație, prezintă o ușoară selectivitate pentru VGCC de tip T, [65] dar este probabil cel mai bine privit ca un blocant mixt al VGCC de tip L și de tip T. [68]

Acțiuni auxiliare

Unele CCB pot avea acțiuni auxiliare care nu au legătură cu capacitatea lor de a bloca VGCC. S-a raportat că mai multe DHP, inclusiv amlodipină, benidipină, nisolidipină, nitrendipină și nifedipină (în mod inconsecvent) cresc eliberarea endotelială de oxid nitric in vitro și/sau in vivo. [69,70] Această proprietate pare să nu aibă legătură cu capacitatea unui medicament de a bloca VGCC, așa cum este afișată de agoniștii VGCC, cum ar fi BAY 8644 și enantiomerul inactiv, (R)-amlodipina. [69,70] Poate fi legat de prezența furoxanilor donatori de oxid nitric (NO) în DHP, [71] proprietăți antioxidante, [70] sau perturbarea caveolelor membranei celulare. [72] S-a propus, de asemenea, că proprietățile antioxidante ale unor DHP contribuie la acțiunile antiaterosclerotice ale CCB, [70.] dar ca și în cazul altor acțiuni auxiliare dacă aceste efecte ar trebui sau nu să influențeze selecția CCB în practica clinică rămâne de stabilit.

BLOCANTE DE CANALE DE CALCI ÎN MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII

Scăderea tensiunii arteriale și acțiuni hemodinamice

Deși au fost considerați inițial ca agenți antianginosi și antiaritmici, [8] CCB a fost utilizat ca agenți hipotensivi încă de la sfârșitul anilor 1970. [73] Toate CCB scad tensiunea arterială atunci când sunt administrate în mod acut și după administrare cronică, [74] iar efectele maxime de scădere a tensiunii arteriale ale diferitelor subclase de CCB sunt similare. [75] Toate CCB scad tensiunea arterială ca o consecință a vasodilatației arteriale, deși există unele diferențe între subclasele CCB în ceea ce privește fluxul sanguin regional. [74] CCB posedă acțiuni venodilatatoare modeste, [76] dar au efecte minime asupra capacității venoase totale. [77] Acest lucru poate explica de ce hipotensiunea ortostatică nu este deosebit de comună cu terapia CCB în comparație cu alte vasodilatatoare. [78] Există dovezi că CCB sunt mai eficiente în comparație cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau beta-blocantele la persoanele de moștenire africană, [79,80.] sau - indivizi cu niveluri scăzute de renină plasmatică. [81]

Reducerea eficientă a tensiunii arteriale în 24 de ore este o caracteristică de dorit a oricărui agent antihipertensiv, [82] și formulările CCB de generație mai nouă și cu eliberare prelungită asigură un control susținut al tensiunii arteriale. O revizuire sistematică recentă [83] din 16 RCT ale DHP (2768 de participanți; medicamente studiate : amlodipină, lercanidipină, manidipină, nifedipină și felodipină [o dată pe zi] și nicardipină [administrată de două ori pe zi]) au raportat că toate aceste CCB au scăzut tensiunea arterială cu o cantitate relativ similară în fiecare oră pe parcursul a 24 de ore.

Variabilitatea pe termen lung a tensiunii arteriale (adică, pe perioade de luni sau ani) a fost, de asemenea, propusă ca factor de risc pentru boli cardiovasculare, [84.] în special accident vascular cerebral. [85] S-a raportat că CCB este cea mai eficientă clasă de antihipertensive în reducerea acestei variabilitati pe termen lung. [86] Este incertă măsura în care aceasta contribuie la efectele lor benefice asupra rezultatelor cardiovasculare (CV) în hipertensiune arterială.

Diferențele de eficacitate antihipertensivă asupra tensiunii arteriale aortice (centrale) și brahiale (periferice) pot influența, de asemenea, rezultatele CV în hipertensiune arterială. [87] O meta-analiză recentă [88] a indicat faptul că CCB a scăzut tensiunea arterială centrală și periferică în măsuri similare, spre deosebire de diuretice și beta- blocante, care au fost mai puțin eficiente în scăderea tensiunii arteriale centrale.

CCB scade rezistența vasculară renală și, în consecință, fluxul sanguin renal este menținut în ciuda reducerilor tensiunii arteriale. [89] De obicei, CCB crește și rata de filtrare glomerulară [24] și, spre deosebire de majoritatea altor vasodilatatoare arteriale (de exemplu, hidralazina și minoxidil), provoacă o natriureză modestă, care este parțial ca rezultat al inhibării reabsorbției tubulare a sodiului. [89]

Efecte asupra leziunilor organelor țintă în hipertensiune arterială

Hipertrofie ventriculară stângă

Hipertrofia ventriculară stângă (LVH) și geometria anormală a ventriculului stâng sunt asociate cu o incidență crescută a evenimentelor CV, independent de tensiunea arterială, [90.] iar persoanele care prezintă o regresie a HVS în timpul terapiei antihipertensive au rezultate CV mai bune decât cei care nu o fac. [91]

Un număr de RCT au examinat capacitatea CCB de a induce regresia LVH în comparație cu alți agenți antihipertensivi. În studiul Efectele amlodipinei și lisinoprilului asupra masei și funcției diastolice ale VS (ELVERA), amlodipina a fost la fel de eficientă ca și lisinoprilul în reducerea indicelui de masă VS la 166 de pacienți nou diagnosticați cu hipertensiune arterială pe parcursul a 2 ani de tratament. [92] Studiul prospectiv randomizat cu enalapril care evaluează regresia măririi ventriculare (PRESERVE) a arătat o regresie similară a LVH de către sistemul terapeutic gastroinologic al nifedipinei (GITS) sau enalapril la 235 de pacienți pe parcursul unui an de tratament. [93] Un substudiu al Studiului European Lacidipină asupra Aterosclerozei (ELSA) nu a raportat nicio diferență semnificativă în reducerea indicelui de masă VS la 174 de pacienți tratați cu lacidipină sau atenolol după 4 ani de tratament. [94] Un substudiu al studiului ASCOT nu a găsit nicio diferență în regresia masei VS în urma tratamentului a 536 de participanți cu terapie pe bază de amlodipină sau pe bază de atenolol pentru o medie de 3,5 ani. [95] O meta-analiză a 80 RCT, 146 brațe de tratament activ (3767 pacienți) și 17 brațe placebo (346 pacienți) a găsit diferențe semnificative între agenții antihipertensivi în capacitatea lor de a provoca regresia indicelui de masă ventricular stâng, inhibitorii CCB și ACE fiind mai eficienți decât beta-blocantele.

Rigiditate arterială

Rigiditatea arterială crescută (viteză mai mare a undei pulsului [PWV] sau complianță arterială redusă) joacă un rol cheie în creșterea presiunii pulsului dependentă de vârstă [96] și hipertensiune arterială sistolică izolată (ISH), [96,97] și prezice evenimente cardiovasculare independent de tensiunea arterială. [98] Presiunea pulsului central și indicele de creștere, deși sunt legate de complianța arterială și reflexia undelor, nu trebuie interpretate ca măsuri directe ale rigidității arteriale. [99] Interpretarea efectului agenților antihipertensivi asupra rigidității arteriale este complicată de dependența sa inerentă de presiune [100,101] ; prin urmare , reducerea tensiunii arteriale ar trebui să reducă în mod inerent rigiditatea arterială. [99] În consecință, reducerile PWV observate în urma administrării CCB [102-105] poate fi pur și simplu o consecință a scăderii tensiunii arteriale. Există, totuși, unele dovezi că agenții antihipertensivi pot reduce rigiditatea arterială peste cea așteptată, pur și simplu pe baza reducerii presiunii arteriale medii. [106] Un studiu care a comparat valsartan plus hidroclorotiazidă cu amlodipină la 131 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, presiune a pulsului de 60 mm Hg sau mai mare și rata crescută de excreție a albuminei a constatat o reducere mai mare a PWV pentru valsartan/hidroclorotiazidă decât amlodipină (diferență = -0,9 m/s [interval de încredere 95% - 0.1.] *;* 0,002) în ciuda reducerilor similare ale presiunii pulsului brahial și central . Cu toate acestea, o meta-analiză recentă nu a găsit nicio dovadă de diferență în capacitatea agenților antihipertensivi individuali de a reduce PWV, deși numărul de studii eligibile a fost mic și limitele de încredere au fost largi. [107] Prin urmare, rămâne incert dacă CCB poate reduce PWV prin mecanisme care nu au legătură cu reducerea tensiunii arteriale.

Funcția renală și progresia bolii renale

Scăderea tensiunii arteriale este asociată cu scăderea excreției urinare de proteine și cu o progresie redusă a nefropatiei la pacienții cu boală cronică de rinichi (vezi și capitolul 33). În studiul Hypertension Systolic in Europe (Syst-Eur) [108] pacienții randomizați la nitrendipină au avut o incidență ușoară cu 64% mai mică
disfuncție renală și o incidență cu 33% mai mică a uriei proteice noi decât cei randomizați la placebo. [109]

Mai multe RCT au comparat CCB cu alte regimuri antihipertensive și au raportat rezultate funcționale renale. În INSIGHT [110] a existat o incidență mai mică a insuficienței renale la pacienții tratați cu nifedipină decât un diuretic (1,8% față de 4,6%, $p < 0,0001$), ALLHAT [111] au raportat o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) mai mare cu amlodip ină decât cu clortalidona (75,1 versus 70,0 ml/min/1,73 m ^{2}; $p = 0,001$) sau lisinopril (75,1 versus 70,7 ml/min/1,73 m ^{2}), și când nu a existat o diferență semnificativă a bolii renale (diferență semnificativă a stadiilor DR) limitat la pacienții cu funcție renală redusă la momentul inițial. [112] VALOARE [113] de asemenea, nu a raportat nicio diferență în rezultatele renale cu amlodipină sau valsartan. Cu toate acestea, într-un RCT care a recrutat pacienți afro-americani hipertensivi cu nefropatie nondiabetică, amlodipina a fost asociată cu o scădere mai mare a eGFR decât ramiprilul, în special la cei cu proteinurie semnificativă. [114] O meta-analiză recentă a 26 de studii (152.290 de participanți), inclusiv 30.295 de indivizi cu rată estimată de filtrare glomerulară redusă, a găsit puține dovezi ale unei diferențe între clasele de medicamente pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare în boala renală cronică. [115]

O meta-analiză indică faptul că non-DHP poate avea efecte mai favorabile asupra proteinuriei și progresiei bolii renale decât DHP, în ciuda efectelor hipotensive similare. [109] DHP de nouă generație care blochează suplimentar VGCC non-L-tip poate îmbunătăți funcția renală mai mult decât DHP clasic, deși dovezile legate de anumite medicamente sunt limitate. O meta-analiză [116] din 24 de studii (1696 de participanți) care au comparat CCB de tip T (efonidipină, azelnidipină, benidipină, manidipină, nilvadipină) cu CCB de tip L (amlodipină sau nifedipină) sau cu antagoniști ai sistemului renină-angiotensină (RAS) au constatat că proteinurie (diferență medie = -85,70. -0,57]; $p < 10^{-5}$), raportul proteină-creatinină (diferența medie = -0,22 [IC 95% -0,41, -0,03]; $p = 0,02$) și raportul albumină-creatinină (diferența medie = -55,38 [IC 95% -86,60, -20,60] = -20,60) când CCB de tip T au fost comparate cu CCB de tip L în ciuda reducerilor similare ale tensiunii arteriale. Efectele CCB de tip T nu au diferit semnificativ de antagoniștii RAS în ceea ce privește tensiunea arterială sau măsurile renale. Un studiu multicentric, deschis și randomizat, care a comparat cilnidipina, un blocant de tip L/N, cu amlodipina la 339 de participanți, a constatat o reducere semnificativă a raportului proteină urinară-creatinină fără diferențe de tensiune arterială după 12 luni de tratament. [117]

Funcția cognitivă și demența

Asocierea dintre tensiunea arterială și funcția cognitivă și demență este complexă și pare a fi modificată de vârstă. [118] Există dovezi destul de convingătoare că tensiunea arterială crescută la mijlocul vieții (40 până la 64 de ani) este asociată cu funcția cognitivă afectată ulterioară sau demență. [118] Cu toate acestea, dovezile că tratamentul antihipertensiv (inițiat de obicei mai târziu în viață) poate preveni acest lucru nu sunt convingătoare, [119.] și relativ puține RCT au analizat funcția cognitivă sau demența ca rezultat. În Syst-Eur, [120] care a inclus participanți cu vârsta de 60 de ani sau peste cu hipertensiune arterială sistolica și fără demență la momentul inițial, tratamentul cu nitrendipină (cu enalapril și/sau hidroclorotiazidă adăugate dacă este necesar) a fost asociat cu o reducere cu 50% a demenței incidente (vasculare și Alzheimer) pe o perioadă mediană de urmărire de 2 ani, comparativ cu placebo. În prezent, acest studiu rămâne singurul RCT care examinează efectul CCB asupra demenței. O meta- analiză a tuturor datelor, inclusiv studiile observaționale, nu a putut oferi dovezi clare în niciun caz cu privire la efectele CCB asupra funcției cognitive și a demenței. [121] Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a stabili în mod definitiv dacă CCB are sau nu beneficii pentru funcția cognitivă și prevenirea demenței.

Rezultate clinice majore

Au existat numeroase RCT care au examinat efectul CCB asupra rezultatelor cardiovasculare majore (de exemplu, infarctul miocardic , accidentul vascular cerebral, angina pectorală, revascularizarea coronariană, insuficiența cardiacă congestivă și boala arterială periferică) în hipertensiune arterială. RCT-urile relevante sunt prezentate în Tabelul 25.6 . În majoritatea acestor studii, tratamentul a fost iniţiat cu un CCB sau cu un comparator şi s-au adăugat alţi agenţi după cum a fost necesar pentru a atinge tensiunea arterială ţintă (Tabelul 25.7) ; în unele, CCB sau comparator a fost adăugat la terapia antihipertensivă existentă. Aceste studii au stabilit în mod convingător că BCC sunt eficiente în reducerea evenimentelor cardio-vasculare în comparație cu placebo și că au efecte similare asupra rezultatelor altor clase majore de agenți antihipertensivi (diuretice, beta-blocante, -inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor de angiotensină). Au fost efectuate studii la vârstnici, [122.123] pacientii cu boală coronariană stabilă, [124.125] și unele grupuri etnice non-europene/caucaziene [111.123.126] și astfel au o aplicabilitate destul de largă. Aceste concluzii sunt susținute de meta-analize recente ale datelor din RCT. Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale a întreprins o meta-analiză proiectată în mod prospectiv a testelor controlate randomizat controlat cu placebo ale antagoniștilor de calciu (două studii, 5520 de pacienți în mare parte cu hipertensiune arterială) și a evidențiat dovezi puternice ale beneficiului cardiovascular al CCB: o reducere de 28% (95% IC cu 95%, cu reduceri similare ale evenimentelor cardiovasculare 1, cu o reducere de magnitudine similară cu 95% IC 13). boală coronariană, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și moarte cardiovasculară. [127] O meta-analiză ulterioară [128] care a inclus 27 RCT (175.634 de persoane) a confirmat că CCB a redus evenimentele cardiovasculare majore cu 24% și a furnizat dovezi că riscul de evenimente cardiovasculare majore (infarct miocardic letal și nonfatal, accident vascular cerebral, deces cardiovascular, inimă).

TABLE 25.6 Trials Comparing Antihypertensive Treatment Initiated With a Calcium Channel Blocker With (A) Placebo; (B) Diuretic/Beta-Blocker; (C) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker

(A)			
Trial	***Agents Compared (1 vs. 2)***	***ΔSBP/DBP, mm Hg (1 vs. 2)***	***Primary Outcome Difference***
STONE[169]	Nifedipine SR vs. placebo	-9/-6	-62% ($p < 0.001$) [CV events]
Syst-Eur[122]	Nitrendipine vs. placebo	-10/-4.5	-42% ($p = 0.003$) [stroke]
Syst-China[123]	Nitrendipine vs. placebo	-9/-3	-38% ($p = 0.01$) [stroke]
ACTION-HT[124]	Nifedipine GITS vs. placebo	-6.6/-3.5	-13% ($p = 0.02$) [CV events]
CAMELOT[125]	Amlodipine vs. placebo	-5.5/-3.1	-31% ($p = 0.003$) [CV events]
FEVER[145]	Felodipine vs. placebo	-4.2/-2.1	-27% ($p = 0.002$) [stroke]
(B)			
Trial	***Agents Compared (1 vs. 2)***	***ΔSBP/DBP, mmHg (1 vs. 2)***	***Primary Outcome Difference***
STOP-2[170]	Felodipine or isradipine vs. Atenolol or pindolol or HCTZ	+2/<1	-3% ($p = 0.7$) [CV death]
NICS-EH[126]	Nicardipine vs. trichlormethiazide	0/+2%	-3% ($p > 0.9$) [CV events]
NORDIL[171]	Diltiazem vs. β-blocker or diuretic	+3/<1	0% ($p > 0.9$) [CV events]
INSIGHT[110]	Nifedipine GITS vs. HCTZ + amiloride	<1/<1	+11% ($p = 0.35$) [CV events]
ALLHAT[111]	Amlodipine vs. chlortalidone	+1/<1	-2% ($p = 0.65$) [cardiac events]
CONVINCE[143]	COER-verapamil vs. HCTZ or atenolol	<1/<1	+2% ($p = 0.77$) [CV events]
SHELL[172]	Lacidipine vs. chlortalidone	-1/	+1% ($p > 0.9$) [CV events]
INVEST[144]	Verapamil vs. atenolol	<1/<1	-2% ($p = 0.57$) [CV events]
ASCOT[173]	Amlodipine vs. atenolol	-2.7/-1.9	-10% ($p = 0.1$)[a] [CV events]
(C)			
Trial	***Agents Compared (1 vs. 2)***	***ΔSBP/DBP, mm Hg (1 vs. 2)***	***Primary Outcome Difference***
STOP-2[170]	Felodipine ER or isradipine vs. enalapril or lisinopril	<1/<1	-4% ($p = 0.67$) [CV death]
JMIC-B[174]	Nifedipine vs. ACEi	-2/-2	+5% ($p = 0.86$) [cardiac events]
ALLHAT[175]	Amlodipine vs. lisinopril	-1.5/1.1	0% ($p = 0.85$) [cardiac events]
CAMELOT[125]	Amlodipine vs. enalapril	<1/<1	-19% ($p = 0.1$) [CV events]
VALUE[147]	Amlodipine vs. valsartan	-2.6/-1.6	-4% ($p = 0.49$) [cardiac events]
MOSES[176]	Nitrendipine vs. eprosartan	-1.5/<1	+31% ($p = 0.03$) [CV events]

[a]Study was stopped prematurely after 5.5 years' median follow-up as a result of higher mortality and worse outcomes on several other secondary effects in those randomized to atenolol-based regimen compared with the amlodipine-based regimen.

p Values are those reported for the primary outcome as defined in the study.

(Modified from Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, eds. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 268-285.)*

ACEi, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; *CV,* cardiovascular; *ER,* extended-release; *GITS,* gastrointestinal therapeutic system; *HCTZ,* hydrochlorothiazide; *ΔSBP,* difference in systolic blood pressure; *ΔDBP,* difference in diastolic blood pressure.

Trial acronyms: *ACTION-HT,* A Coronary Disease Trial Investigating Outcomes with Nifedipine GITS—Hypertensive Cohort; *ALLHAT,* Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; *ASCOT,* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; *CAMELOT,* Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis; *CONVINCE,* Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints; *FEVER,* Felodipine Event Reduction; *INSIGHT,* International Nifedipine GITS Study, Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; *INVEST,* International Verapamil SR/Trandolapril study; *JMIC-B,* Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease-B; *MOSES,* Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention Study; *NICS-EH,* National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives; *NORDIL,* Nordic Diltiazem Trial; *SHELL,* Systolic Hypertension in the Elderly Lacidipine Trial; *STONE,* Shanghai Trial on Nifedipine in the Elderly; *STOP-2,* Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2; *Syst-Eur,* Systolic Hypertension in Europe; *Syst-China,* Systolic Hypertension in China; *VALUE,* Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation.

eșec) a fost similar între medicamentele CCB și non-CCB (beta- - blocante, diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor de angiotensină). În comparație cu alte - medicamente antihipertensive, CCB au fost asociate cu un risc moderat mai scăzut de accident vascular cerebral (odds ratio [OR] 0,86 [95% CI 0,82, 0,90]), riscuri similare de boală coronariană și un risc moderat crescut de insuficiență cardiacă (OR 1,17 [95% CI 1,11], 1). O meta-analiză mai recentă [129] pe baza a 18 RCT (141.807 participanți) au comparat clase individuale de agent antihipertensiv (Fig. 25.3) . Această analiză a constatat că mortalitatea de orice cauză nu a fost diferită între BCC de prima linie și orice alte clase de antihipertensive de primă linie. Comparativ cu beta-blocantele, CCB a redus evenimentele cardiovasculare totale, mortalitatea cardiovasculară și accidentul vascular cerebral, dar au fost asociate cu evenimente cardiovasculare totale crescute și evenimentele de insuficiență cardiacă congestivă în comparație cu diureticele. CCB a redus, de asemenea, accidentul vascular cerebral în comparație cu inhibitorii ECA și a redus accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic în comparație cu ARA, dar a crescut inima congestivă.

TABELUL 25.7 Medicamente combinate ca al doilea agent cu blocante ale canalelor de calciu în studiile majore controlate randomizate

PROCES	BLOCANT CANALE DE CALCIU	AGENT ADAUGAT
Syst-Eur [19]	Nitrendipină	ACEi: Enalapril
Syst-China [20]	Nitrendipină	ACEi: Captopril
VHAS [46]	Verapamil	ACEi: Captopril
fierbinte [45]	Felodipină	ACEi: Oricare (enalapril în Statele Unite)
NORDIL [26]	Diltiazem	ACEi: Oricare
INVESTIȚI [31]	Verapamil	ACEi: Trandolapril
ASCOT [32]	Amlodipină	ACEi: Perindopril
fierbinte [45]	Felodipină	BB: Oricare
STOP-2 [24]	Felodipină sau Isradipină	BB: Oricare
PERSPECTIVA [27]	Nifedipină	BB: Atenolol
ALLHAT [28]	Amlodipină	BB: Atenolol
ELSA [52]	Lacidipină	D: Hidroclorotiazidă
CONVINGE [29]	Verapamil	D: Hidroclorotiazidă
VALOAREA [34]	Amlodipină	D: Hidroclorotiazidă
FEBRA [23]	Felodipină	D: Hidroclorotiazidă [a]

[a] Hidroclorotiazidă ca medicament de bază pentru toți pacienții.
(Modificat din Zanchetti A. Blocanții canalelor de calciu în hipertensiune arterială. În: Black HR, Elliott WJ, eds. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease . *Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 268-285.)*
IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; *BB,* p -blocant; *D,* diuretic.
Pentru acronimele de încercare, consultați Tabelul 25.1 și textul.

evenimente de eșec în comparație cu inhibitorii ECA sau BRA. Celelalte rezultate evaluate nu au diferit semnificativ.

Siguranța blocanților canalelor de calciu

Efecte adverse

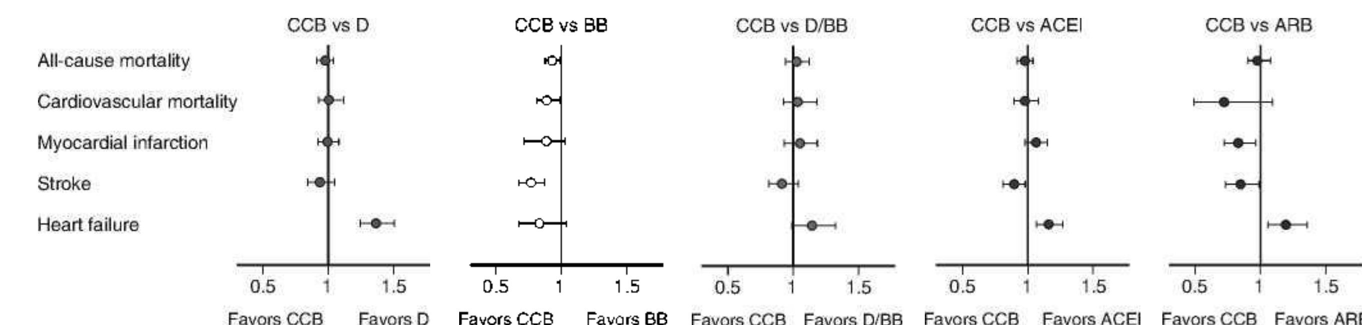
Multe dintre efectele adverse ale CCB sunt o consecință a vasodilatației și sunt de obicei dependente de doză. [130.131] Efectele secundare ale vasodilatatoarelor tind să fie mai frecvente cu DHP decât cu verapamilul sau diltiazem, [131] dar non-DHP sunt mai frecvent asociate cu efecte secundare cardiace și gastrointestinale (în special constipația cu verapamil). [131] Tabelul 25.8 enumeră unele efecte adverse comune observate în unele RCT mari care compară un CCB cu alți agenți antihipertensivi. Pe lângă efectele vasodilatatoare, CCB poate fi asociat cu hiperplazia gingivală ; acest efect advers subrecunoscut a fost raportat că apare la 14% până la 83% dintre pacienții tratați cu nifedipină și pare să fie mai puțin frecvent cu alte CCB (˜ 4%). [132]

DHP sunt asociate cu dureri de cap, amețeli sau stări de cap ușor, înroșirea feței, hipotensiune arterială și edem periferic la 10% și 20% dintre pacienți. [133] Edemul periferic apare la aproximativ 10% dintre pacienți, [130] este mai frecventă la femei, [134] și duce la retragerea a aproximativ 2% dintre participanții la RCT. [130] Se crede că edemul indus de CCB este secundar creșterii presiunii capilare din cauza - vasodilatației arteriale precapilare și arteriolare fără vasodilatație postcapilară echivalentă . Edemul este mai puțin frecvent atunci când se utilizează CCB lipofil sau non-DHP. [130.135] Este posibil ca diureticele să nu amelioreze acest edem, [136] dar inhibitorii ACE și, poate într-o măsură mai mică, alți inhibitori ai RAS pot reduce sau preveni edemul indus de CCB. [137] Aceste efecte ale inhibării RAS pot fi atribuite venodilatației și ameliorării presiunii capilare crescute. [138]

Efectele secundare ale vasodilatatoarelor sunt mai puțin frecvente la verapamil și diltiazem, [41.139.] dar constipația este mai frecventă și este mai frecventă pentru verapamil decât diltiazem. [41] Într-o meta- analiza a 7 ECR dublu-orb (1999 participanți), utilizarea verapamilului a fost asociată cu constipație la 13%, comparativ cu 2% dintre pacienții care au primit placebo. Amețelile (6% față de 2%) și durerile de spate (3% față de 1%) au fost, de asemenea, crescute de verapamil.

CCB sunt în general considerate neutre din punct de vedere metabolic [140] iar o meta-analiză în rețea a 22 de studii clinice cu 143.153 de participanți fără diabet la randomizare a indicat că incidența diabetului zaharat cu CCB a fost mai mică decât în cazul diureticelor și beta-blocantelor, similar cu placebo și mai mare decât inhibitorii ACE sau ARA (Fig. 25.4) . [141]

Alarme serioase cu privire la asocierile dintre utilizarea CCB și cancer au fost ridicate de un studiu de cohortă în anii 1990 [142] dar RCT mari [110.111.143-145] și o meta-analiză recentă [146] nu au susținut această îngrijorare. În mod similar, RCT-urile [111.143.144] nu sugerează o creștere importantă clinic a riscului de sângerare gastrointestinală la pacienții cărora li se administrează CCB.



SMOCHIN. 25.3 Meta-analiză a studiilor clinice randomizate care compară rezultatele scăderii tensiunii arteriale folosind blocante ale canalelor de calciu (CCB) cu regimuri bazate pe diuretice (D), beta-blocante (BB), diuretice și beta-blocante (D/BB), în care au fost utilizate un diuretic, un beta-blocant sau ambele, dar nu au putut fi analizate separat, inhibitori ai enzimei, enzimei de conversie (ECA), blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA). Cercurile indică ratele de risc, iar barele intervalele de încredere de 95%. *(Redesenat din datele Chen N, Zhou M, Yang M și colab. Blocante ale canalelor de calciu față de alte clase de medicamente pentru hipertensiune arterială.* Cochrane Database Syst Rev *2010;(8):Cd003654.)*

TABELUL 25.8 Efecte adverse majore raportate în unele studii randomizate care compară blocantele canalelor de calciu cu alte medicamente antihipertensive

EFECT ADVERS	VHAS [177] CCB D	NORDIL [171] CCB D/BB p	INVEST [144] CCB BB p	PERSPECTIVA [110] CCB D p	STOP-2 [170] CCB D/BB ACEi	ASCOT [173] CCB BB p	VALOARE [147] CCB ARB p
Edem	— —	— — —	— — —	**28** 4,3 <0,0001	**25,5** 8,5 8,7	**23** 6 <0,0001	**32,9** 14,9 <0,0001
Durere de cap	3.1 3.4	**8,5** 5,7 <0,001	— — —	12 9,2 0,0002	10,0 5,7 7,7	— — —	12,5 14,7 <0,0001
Flushing	— —	— — —	— — —	4,3 2,3 <0,0001	9,7 1,6 2,2	— — —	— — —
Palpitații	— —	— — —	— — —	2,5 2,7 NS	7,9 2,9 5,3	— — —	— — —
Bradicardie	— —	— — —	0,66 **1,26** <0,01	— — —	1,4 3,7 0,8	0,4 6 <0,0001	— — —
Dispneea	— —	2,9 3,9 0,006	0,73 1,01 0,03	— — —	8,5 11,8 7,3	6 10 <0,0001	— — —
Ameţeală	3.5 3.1	9,3 8,9 NS	1,37 1,34 NS	8,0 **10,0** 0,006	24,5 **27,8** 27,7	12 16 <0,0001	14,3 **16,5** <0,0001
Sincopă	— —	— — —	— — —	1,5 2,8 0,0004	— — —	— — —	1,0 1,7 <0,0001
Constipaţie	**13.7** 3.1	— — —	1,73 0,013 <0,01	— — —	— — —	— — —	— — —
Oboseală	4.7 **8.4**	4,4 **6,5** <0,001	— — —	— — —	— — —	8 **16** <0,0001	8,9 9,7 NS
Depresie	— —	3,7 3,4 NS	— — —	3,09 5,7 0,0009	— — —	— — —	— — —
Tuse	— —	5,6 5,4 NS	**1,78** 1,34 0,01	— — —	5,7 3,7 **30,1**	19 8 <0,0001	— — —

Datele sunt valori % și p, acolo unde sunt disponibile. Studii și regimuri ca în Tabelul 25.6 . VHAS și STOP-2 nu au raportat teste de semnificație pentru efecte adverse. Cifrele îngroșate indică efectul advers cu cea mai mare incidență în fiecare studiu. În ASCOT, un blocant al canalelor de calciu (CCB) a fost administrat foarte frecvent cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), iar frecvența ridicată a tusei în grupul CCB este probabil ca rezultat al IECA concomitent.

(Modificat din Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. În: Black HR, Elliott WJ, eds. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease . *Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 268-285.)*

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocant al receptorilor de angiotensină; *BB,* beta-blocant; *CCB,* blocant al canalelor de calciu; *D,* diuretic; *NS,* nesemnificativ.

ARB 0,57 (0,46, 0,72) p < 0,0001

ACEI 0,67 (0,56, 0,80) p < 0,0001

CCB 0,75 (0,62, 0,00) p = 0,002

Placebo 0,75 (0,63, 0,94) p = 0,009

Beta-Blocker 0,90 (0,752, 1,09) p = 0,3

Diuretic Referent

eu ------------ 1 ------- 1— ! -------- 1

0,50 0,70 0,90 1,26

Odds ratio de incident diabet zaharat Incoerență = 0,000017

SMOCHIN. 25.4 Rezultatele meta-analizei de rețea care examinează incidența noului diabet în studiile clinice cu medicamente antihipertensive. Diuretic inițial utilizat ca agent de referință (cutie deschisă la cote = 1,0). Dimensiunea pătratelor (reprezentând estimarea punctuală pentru fiecare clasă de medicamente antihipertensive) este proporțională cu numărul de pacienți care au dezvoltat diabet zaharat incident. Liniile orizontale indică intervale de încredere de 95%. Ratele de cote din stânga liniei verticale la unitate denotă un efect protector (comparativ cu diureticul inițial). Comparațiile individuale de perechi între diuretic versus blocant beta-blocant (p = 0,30), placebo versus blocant al canalelor de calciu (CCB; p = 0,72), inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) versus blocant al receptorilor angiotensinei (ARB; p = 0,16) nu au atins semnificație statistică. *(Modificat din Elliott WJ, Meyer PM. Diabetul incident în studiile clinice ale medicamentelor antihipertensive: o meta-analiză de rețea.* Lancet. *2007; 369:201-207.)*

INDICAȚII SPECIALE ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU CALCIUL BLOCANTE DE CANALE

Angina pectorală

Preocupările cu privire la posibilele asocieri dintre utilizarea BCC și infarctul miocardic au fost discutate mai devreme în acest capitol („Farmacocinetica și interacțiunile medicamentoase"). CCB sunt eficiente în ameliorarea anginei pectorale [124,125,144,147] și sunt de obicei prescrise în acest scop dacă există contraindicații sau reacții adverse la beta-blocante. [148]

Insuficiență cardiacă

Verapamilul și, într-o măsură mai mică, diltiazem pot reduce - contractilitatea cardiacului și pot încetini ritmul cardiac și conducerea cardiacă. [57] Aceste CCB limitatoare de frecvență sunt, prin urmare, contraindicate la pacienții care au insuficiență cardiacă severă cu fracție de ejecție redusă (HFrEF), sindrom de sinus bolnav, tahidiritmii cu complex larg și bloc atrioventricular de gradul doi sau de gradul trei. CCB cu limitare a frecvenței poate provoca tulburări severe de conducere în cardiomiopatia hipertrofică și ar trebui evitate la pacienții care iau beta-blocante. Nifedipina, deși mai puțin cardiodepresivă decât non-DHP, s-a dovedit, de asemenea, că are efecte dăunătoare în insuficiența cardiacă [149] și ar trebui, de asemenea, evitat. CCB de generație mai nouă, cum ar fi amlodipina și felodipina, par sigure în insuficiența cardiacă, [150-152] dar nu oferă niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea. [150-152] CCB de generație mai nouă, cum ar fi amlodipina, poate fi utilizată pentru tratamentul hipertensiunii la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice [153] ; cu toate acestea, inhibitorii ECA și beta-blocantele, ambele îmbunătățesc supraviețuirea pacientului în insuficiență cardiacă, sunt probabil o primă alegere mai bună. [154]

Tulburări hipertensive ale sarcinii

CCB sunt utilizate în mod obișnuit în tulburările hipertensive ale sarcinii. [155] Acest subiect este tratat mai detaliat în Capitolul 39 .

CONCLUZII

CCB sunt utilizate pe scară largă și sunt probabil să rămână așa în - viitorul apropiat. Acestea scad tensiunea arterială cu un profil bun de siguranță și relativ puține contraindicații. Cele mai naționale și

ghiduri internaționale pentru managementul hipertensiunii arteriale [156-159] le recomandăm ca agenți de linia întâi sau a doua în absența contraindicațiilor.

Referințe

1. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L și colab. Modele recente de utilizare a medicamentelor în - populația adultă ambulatorie din Statele Unite — Sondajul Slone. *JAMA* . 2002;287:337-344.
2. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Tendințe în utilizarea medicamentelor antihipertensive și controlul tensiunii arteriale în rândul adulților din Statele Unite cu hipertensiune arterială: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției, 2001 până în 2010. *Circulație* . 2012;126:2105-114.
3. Elliott WJ, Ram CV. Blocante ale canalelor de calciu. *J Clin Hypertens* . 2011;13:687-689.
4. Vanhoutte PM, Paoletti R. Clasificarea OMS a antagoniștilor de calciu. *Trends Pharmacol Sci* . 1987;8:4-5.
5. Zamponi GW. Locurile de legare antagoniste ale canalelor de calciu dependente de tensiune. *Drug Dev Res* . 1997;42:131-143.
6. Krebs J, Michalak M. *Calciu: O chestiune de viață sau de moarte* . 1-a ed. Amsterdam; Oxford: Elsevier; 2007.
7. Delfinul AC. O scurtă istorie a canalelor de calciu dependente de tensiune. *Br J Pharmacol* . 2006;147(Suppl 1):S56-S62.
8. Fleckenstein A. Istoria antagoniștilor de calciu. *Circ Res* . 1983;52(2 Pt 2):I3-16.
9. Bahring R, Covarrubias M. Mecanisme de inactivare în stare închisă în canale ionice dependente de tensiune. *J Physiol* . 2011;589(Pt 3):461-479.
10. Tsien RW, Hess P, McCleskey EW, Rosenberg RL. Canale de calciu: mecanisme de selectivitate , permeare și blocare. *Annu Rev Biophys Biophys Chem* . 1987;16:265-290.
11. Heinemann SH, Terlau H, Stuhmer W, Imoto K, Numa S. Caracteristicile canalului de calciu conferite canalului de sodiu prin mutații unice. *Natura* . 1992;356:441-443.
12. Delfinul AC. O scurtă istorie a canalelor de calciu dependente de tensiune. *Br J Pharmacol* . 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S56-62.
13. Catterall WA. Canale de calciu dependente de tensiune. *Cold Spring Harb Perspect Biol* . 2011;3(8).
14. Hofmann F, Flockerzi V, Kahl S, Wegener JW. Canale de calciu de tip L CaV1.2: de la constatările in vitro la funcția in vivo. *Physiol* Rev. 2014;94:303-326.
15. Arikkath J, Campbell KP. Subunități auxiliare: componente esențiale ale complexului de canale de calciu dependent de tensiune. *Curr Opin Neurobiol* . 2003;13:298-307.
16. Hansen PB. Noul rol al canalelor de calciu de tip P/Q dependente de tensiune: de la eliberarea transmițătorului până la contracția vasculaturii renale. *J Cardiovasc Pharmacol* . 2015;65:406-411.
17. Mesirca P, Torrente AG, Mangoni ME. Rolul funcțional al canalelor de Ca(2+) în funcție de tensiune în automatitatea inimii. *Fata Physiol* . 2015;6:19.
18. Kuo IY, Howitt L, Sandow SL și colab. Rolul canalelor de tip T în funcția vasomotorie: jucător de echipă sau cameleon? *Pflugers Arch* . 2014;466:767-779.
19. Moosmang S, Lenhardt P, Haider N, et al. Modele de șoarece pentru a studia funcția canalului de calciu de tip L. *Pharmacol Ther* . 2005;106:347-355.
20. Mangoni ME, Traboulsie A, Leoni AL, et al. Bradicardie și încetinirea conducerii triculare atrioventriculare la șoarecii lipsiți de canale de calciu de tip CaV3.1/alfa1G. *Circ Res* . 2006;98:1422-1430.
21. Chiang CS, Huang CH, Chieng H, și colab. Canalul Ca(2+) de tip Ca(v)3.2 T este necesar pentru hipertrofia cardiacă indusă de suprasarcină de presiune la șoareci. *Circ Res* . 2009;104:522-530.
22. Hansen PB. Importanța funcțională a canalelor de calciu de tip T în sistemul cardiovascular și renal: știri din lumea șoarecilor knockout. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2015;308:R227-237.
23. Hansen PB. Consecințele funcționale și farmacologice ale distribuției canalelor de calciu tensionate în vasele de sânge renale. *Acta Physiol (Oxf)* . 2013;207:690-699.
24. Homma K, Hayashi K, Yamaguchi S, Fujishima S, Hori S, Itoh H. Microcirculația renală și subtipurile canalelor de calciu. *Curr Hypertens* Rev. 2013;9:182-186.
25. Liao P, Yong TF, Liang MC, Yue DT, Soong TW. Splicing pentru structuri alternative ale canalelor Cav1.2 Ca2+ în mușchii cardiaci și netezi. *Cardiovasc Res* . 2005;68:197-203.
26. Keef KD, Hume JR, Zhong J. Reglarea canalelor Ca(2+) cardiace și musculare netede (Ca(V)1.2a,b) de către protein kinaze. *Am J Physiol Cell Physiol* . 2001;281:C1743-1756.
27. Tikhonov DB, Zhorov BS. Model structural pentru legarea dihidropiridinei la canalele de calciu de tip L. *J Biol Chem* . 2009;284:19006-19017.
28. Tikhonov DB, Bruhova I, Zhorov BS. Determinanți atomici ai blocului dependent de stare a canalelor de sodiu prin anestezice locale încărcate și benzocaină. *FEBS Lett* . 2006;580:6027-6032.
29. Hille B. *Canalele ionice ale membranelor excitabile* . Sunderland, Masa: Sinauer; 2001.
30. Hess P, Lansman JB, Tsien RW. Diferite moduri de comportare a canalului de Ca favorizate de agoniștii și antagoniștii de Ca dihidropiridină. *Natura* . 1984;311:538-544.
31. Sperelakis N. *Fiziologia și Fiziopatologia Inimii* . San Diego, California; Londra: Academic; 2001.
32. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, et al. Fiziologia, patologia și farmacologia canalelor de calciu dependente de tensiune și potențialul lor terapeutic viitor. *Pharmacol* Rev. 2015;67:821-870.
33. Zanchetti A. Blocante ale canalelor de calciu în hipertensiune arterială. În: Black HR, Elliott WJ, eds. *Hipertensiunea arterială: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald* . Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007:268-285.
34. Toyo-Oka T, Nayler WG. Blocante de intrare a calciului de a treia generație. *Presă de sânge* . 1996;5:206-208.
35. Sica DA, Prisant LM. Considerații farmacologice și terapeutice în terapia hipertensiunii arteriale cu blocante ale canalelor de calciu: accent pe verapamil. *J Clin Hypertens* . 2007;9:1-22.
36. Catterall WA, Swanson TM. Baza structurală pentru farmacologia canalelor de sodiu și calciu dependente de tensiune. *Mol Pharmacol* . 2015;88:141-150.
37. Lee KS, Tsien RW. Mecanismul blocării canalelor de calciu de către verapamil, D600, diltiazem și nitrendipină în celulele cardiace unice dializate. *Natura* . 1983;302:790-794.
38. Lund-Johansen P, Omvik P. Modificări hemodinamice centrale ale antagoniștilor de calciu în repaus și în timpul efortului în hipertensiunea esențială. *J Cardiovasc Pharmacol* . 1987;10 (Suppl 1): S139-148.
39. Hockerman GH, Dilmac N, Scheuer T, Catterall WA. Determinanții moleculari ai blocului dil tiazem în domeniile IIIS6 și IVS6 ale canalelor Ca(2+) de tip L. *Mol Pharmacol* . 2000;58:1264-1270.
40. Porzig H, Becker C. Modularea alosterică dependentă de potențial a legării 1,4-dihidropiridinei de către d-(cis)-diltiazem și (+/-)-verapamil în celulele cardiace vii. *Mol Pharmacol* . 1988;34:172-179.
41. Russell RP. Efectele secundare ale blocantelor canalelor de calciu. *Hipertensiune arterială* . 1988;11(3 Pt 2): Ii42-4.
42. Lund-Johansen P. Utilizarea clinică a antagoniștilor de calciu în hipertensiune arterială: actualizare 1986. *J Cardiovasc Pharmacol* . 1987;10(Suppl 10):S29-35.
43. Kirch W, Kleinbloesem CH, Belz GG. Interacțiuni medicamentoase cu antagoniști de calciu. *Pharmacol Ther* . 1990;45:109-136.

44. Lydtin H, Trenkwalder P. Structura chimică și farmacocinetica antagoniștilor de calciu . Antagoniști ai calciului: Springer Berlin Heidelberg; 1990:16-28.
45. Michalewicz L, Messerli FH. Efectele cardiace ale antagoniștilor de calciu în hipertensiunea sistemică . *Am J Cardiol* . 1997;79(10A):39-46. discuția 7–8.
46. Ruzicka M, Leenen FH. Relevanța profilului tensiunii arteriale pe 24 de ore și a activității simpatice pentru rezultatul 1,4-dihidropiridinelor cu acțiune scurtă versus prelungită. *Sunt J hipertens* . 1996;9:86-94.
47. Jariwalla AG, Anderson EG. Producerea durerii cardiace ischemice de către nifedipină. *Br Med J* . 1978;1:1181-1182.
48. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD și colab. Riscul de infarct miocardic asociat cu terapiile medicamentoase antihipertensive. *JAMA* . 1995;274:620-625.
49. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipină. Creșterea mortalității în funcție de doză la pacienții cu boală coronariană. *Circulația* . 1995;92:1326-1331.
50. Kizer JR, Kimmel SE. Controversa privind blocantele canalelor de calciu: perspectivă istorică și lecții importante pentru viitoarele farmacoterapii. O societate internațională de farmacoepidemiologie „temă fierbinte". *Farmacoepidemiol Drug Saf* . 2000;9:25-35.
51. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Ar trebui să se instituie un moratoriu asupra - capsulelor sublinguale de nifedipină administrate pentru urgențe hipertensive și pseudoemergențe? *JAMA* . 1996;276:1328-1331.
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:1206-1252.
53. Croom KF, Wellington K. Nifedipină cu eliberare modificată: o revizuire a utilizării formulărilor cu eliberare modificată în tratamentul hipertensiunii arteriale și al anginei pectorale. *Droguri* . 2006;66:497-528.
54. Scholz H. Aspecte farmacologice ale blocantelor canalelor de calciu. *Medicamente cardiovasc Ther* . 1997;10(Suppl 3):869-872.
55. Rubin AS, Zablocki AD. Hiperkaliemie, verapamil și dantrolen. *Anestezie* . 1987;66:246-249.
56. Sica DA. Interacțiunea sucului de grepfrut și blocanții canalelor de calciu. *Sunt J hipertens* . 2006;19:768-773.
57. Abernethy DR, Schwartz JB. Medicamente antagoniste de calciu. *N Engl J Med* . 1999;341:1447–157.
58. Aronson JK, Dukes MNG. *Efectele secundare ale medicamentelor lui Meyler: Enciclopedia internațională a reacțiilor și interacțiunilor adverse la medicamente* . Oxford: Elsevier; 2006.
59. Kappel J, Calissi P. Nefrologie: 3. Prescriere sigură de medicamente pentru pacienții cu insuficiență renală . *CMAJ* . 2002;166:473-477.
60. Catterall WA, Striessnig J, Snutch TP, Perez-Reyes E. Uniunea Internațională de Farmacologie. XL. Compendiu de canale ionice dependente de tensiune: canale de calciu. *Pharmacol* Rev. 2003;55:579-581.
61. Hamada T, Watanabe M, Kaneda T, et al. Evaluarea modificărilor activității nervoase simpatice și ale frecvenței cardiace la pacienții hipertensivi esențiali induse de amlodipină și nifedipină. *J Hipertens* . 1998;16:111-118.
62. Takahara A. Cilnidipină: un blocant al canalelor Ca de nouă generație cu acțiune inhibitoare asupra eliberării neurotransmițătorilor simpatici. *Cardiovasc Ther* . 2009;27:124-139.
63. Schaffer SW, Li M. *Canale de calciu de tip T în știința de bază și clinică* . Viena: Springer; 2015.
64. Cataldi M, Bruno F. 1,4-dihidropiridine: personalitățile multiple ale unei familii de droguri de succes. *Transl Med UniSa* . 2012;4:12-26.
65. Furukawa T, Nukada T, Miura R, et al. Acțiune de blocare diferențială a antagoniștilor dihidropiridinei Ca2+ pe un canal Ca2+ de tip T (alfa1G) exprimat în ovocitele Xenopus. *J Cardiovasc Pharmacol* . 2005;45:241-246.
66. Heady TN, Gomora JC, Macdonald TL și colab. Farmacologia moleculară a canalelor Ca2+ de tip T. *Jpn J Pharmacol* . 2001;85:339-350.
67. SoRelle R. Retragerea Posicor de pe piață. *Circulația* . 1998;98:831-832.
68. Ohashi N, Mitamura H, Ogawa S. Dezvoltarea de noi antagoniști ai canalelor de calciu: potențialul terapeutic al efonidipinei în prevenirea remodelării electrice în timpul fibrilației atriale. *Droguri* . 2009;69:21-30.
69. Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A, et al. Efectele protectoare vasculare ale antagoniștilor de calciu dihidropiridină. Implicarea oxidului nitric endotelial. *Farmacologie* . 2003;69:171-176.
70. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Biologie vasculară nouă a antagoniștilor canalelor de calciu de tip L de a treia generație : acțiuni auxiliare ale amlodipinei. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* . 2003;23:2155-2163.
71. Visentin S, Rolando B, Di Stilo A, et al. Noi 1,4-dihidropiridine dotate cu proprietăți donor de NO și agonist al canalelor de calciu. *J Med Chem* . 2004;47:2688-2693.
72. Batova S, DeWever J, Godfraind T, et al. Blocantul canalelor de calciu amlodipina promovează deblocarea eNOS din caveolină în celulele endoteliale. *Cardiovasc Res* . 2006;71:478-485.
73. Guazzi M, Olivari MT, Polese A, et al. Nifedipina, un nou antihipertensiv cu acțiune rapidă. *Clin Pharmacol Ther* . 1977;22(5 Pt 1):528-532.
74. Hof RP. Efectele selective ale diferiților antagoniști de calciu asupra circulației periferice. *Trends Pharmacol Sci* . 1984;5:100-102.
75. Grossman E, Messerli FH. Antagoniști de calciu. *Prog Cardiovasc Dis* . 2004;47:34-57.
76. Harada K, Ohmori M, Sugimoto K, et al. Comparația efectului venodilatator al nicardipinei, diltiazemului și verapamilului la subiecții umani. *Eur J Clin Pharmacol* . 1998;54:31-34.
77. Oren S, Gossman E, Frohlich ED. Efectele blocantelor de intrare a calciului asupra distribuției volumului sanguin. *Sunt J hipertens* . 1996;9:628-632.
78. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Hipotensiunea ortostatică la adulții în vârstă. Studiul Sănătății Cardiovasculare. Grupul de cercetare colaborativă CHS. *Hipertensiune arterială* . 1992;19(6 Pt 1):508-519.
79. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Departamentul de Afaceri Veteranilor studiul terapiei cu un singur medicament al hipertensiunii arteriale. Cifre revizuite și date noi. Grupul de studiu cooperativ al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor privind agenții antihipertensivi. *Sunt J hipertens* . 1995;8:189-192.
80. Gupta AK. Diferențele rasiale ca răspuns la terapia antihipertensivă: o mărime universală? *Int J Prev Med* . 2010;1:217-219.
81. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC și colab. Terapia cu un singur medicament pentru hipertensiune arterială la bărbați. O comparație a șase agenți antihipertensivi cu placebo. Grupul de studiu cooperativ al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor privind agenții antihipertensivi. *N Engl J Med* . 1993;328:914-921.
82. Elliott HL. Controlul tensiunii arteriale la 24 de ore: relevanța sa pentru rezultatele cardiovasculare și importanța medicamentelor antihipertensive cu acțiune prelungită. *J Hum Hipertens* . 2004;18: 539-543.
83. Ghamami N, Chiang SH, Dormuth C și colab. Cursul de timp pentru scăderea tensiunii arteriale a blocanților canalelor de calciu dihidropiridină. *Cochrane Database Syst* Rev. 2014;8: Cd010052.
84. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, et al. Variabilitatea de la vizită la vizită a tensiunii arteriale și a bolilor cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:965-982.
85. Rothwell PM. Limitări ale ipotezei obișnuite ale tensiunii arteriale și importanța variabilității , instabilității și hipertensiunii arteriale episodice. *Lancet* . 2010;375:938-948.
86. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Efectele clasei de medicamente antihipertensive asupra variației interindividuale a tensiunii arteriale și a riscului de accident vascular cerebral: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* . 2010;375:906-915.
87. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Predicția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele cu hemodinamică centrală: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Eur Heart J* . 2010;31:1865-1871.
88. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analiză a efectelor comparative ale diferitelor clase de agenți antihipertensivi asupra tensiunii arteriale brahiale și sistolice centrale și indicele de creștere. *Br J Clin Pharmacol* . 2013;75:79-92.
89. Chan L, Schrier RW. Efectele blocantelor canalelor de calciu asupra funcției renale. *Annu Rev Med* . 1990;41:289-302.
90. Messerli FH, Ketelhut R. Left ventricular hypertrophy: a pressure-independent cardio vascular risk factor. *J Cardiovasc Pharmacol* . 1993;22(Suppl 1):S7-S13.
91. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Reducerea riscului după regresia hipertrofiei ventriculare stângi ecocardiografice în hipertensiune arterială: o meta-analiză. *Sunt J hipertens* . 2010;23:876-881.
92. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Efectele pe termen lung ale amlodipinei și lisinoprilului asupra masei ventriculare stângi și funcției diastolice la pacienții hipertensivi vârstnici, netratați anterior: studiul ELVERA. *J Hipertens* . 2001;19:303-309.
93. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Efectele inhibării enzimei de conversie a angiotensinei o dată pe zi și regimurilor de tratament antihipertensiv bazate pe blocarea canalelor de calciu asupra hipertrofiei ventriculare stângi și umplerii diastolice a hipertensiunii arteriale: studiul prospectiv randomizat cu enalapril care evaluează regresia procesului de mărire (conservare) ventriculară. *Circulația* . 2001;104:1248-1254.
94. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, et al. Modificări structurale și funcționale cardiace în timpul tratamentului antihipertensiv de lungă durată cu lacidipină și atenolol în Studiul European de Lacidipine asupra Aterosclerozei (ELSA). *J Hipertens* . 2005;23:1091-1098.
95. Barron AJ, Hughes AD, Sharp A, et al. Tratamentul antihipertensiv pe termen lung nu reușește să îmbunătățească E/e în ciuda regresiei masei ventriculare stângi: un substudiu anglo-scandinav privind rezultatele cardiace. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:252-258.
96. Mitchell GF. Rigiditate arterială și hipertensiune arterială: pui sau ou? *Hipertensiune arterială* . 2014;64:210-214.
97. Beltran A, McVeigh G, Morgan D și colab. Anomalii de complianță arterială în hipertensiunea arterială sistemică izolată. *Sunt J hipertens* . 2001;14:1007-1011.
98. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Viteza undei pulsului aortic îmbunătățește predicția evenimentelor cardiovasculare: o meta-analiză a unui participant individual a datelor observaționale prospective de la 17.635 de subiecți. *J Am Coll Cardiol* . 2014;63:636-646.
99. Williams B. Evaluarea intervențiilor pentru a reduce presiunea aortică centrală, rigiditatea arterială și morbiditatea-mortalitate. *J Hipertens* . 2012;30(Suppl:S1):3-8.
100. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Document de consens de experți privind rigiditatea arterială : aspecte metodologice și aplicații clinice. *Eur Heart J* . 2006;27:2588-2605.
101. Wolinsky H, Glagov S. Baza structurală pentru proprietățile mecanice statice ale mediilor aortice. *Circ Res* . 1964;14:400-413.
102. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Hipertrofia cardiacă, complianța aortică, rezistența periferică și reflectarea undelor în boala renală în stadiu terminal. Efecte comparative ale inhibiției ECA și blocării canalelor de calciu. *Circulația* . 1994;90:2786-2796.
103. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, et al. Modificări ale structurii și funcției arteriale sub combinația trandolapril-verapamil în hipertensiune arterială. *Accident vascular cerebral* . 1999;30:1056-1064.
104. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Efectele blocantului selectiv al aldosteronului eplerenon față de antagonistul de calciu amlodipină în hipertensiunea arterială sistolică. *Hipertensiune arterială* . 2003;41:1021-1026.
105. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, și colab. Comparația efectelor agenților antihipertensivi asupra tensiunii arteriale centrale și a rigidității arteriale în hipertensiunea sistolica izolată . *Hipertensiune arterială* . 2009;54:409-413.
106. Ong KT, Delerme S, Pannier B, et al. Rigiditatea aortică este redusă dincolo de scăderea tensiunii arteriale prin tratament antihipertensiv pe termen scurt și pe termen lung: o meta-analiză a datelor individuale la 294 de pacienți. *J Hipertens* . 2011;29:1034-1042.
107. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Efectul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra - rigidității arteriale și a reflecțiilor undelor: o meta-analiză și meta-regresie a studiilor controlate randomizate. *Ateroscleroza* . 2012;221:18-33.
108. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Urmărirea funcției renale la pacienții vârstnici tratați și netratați cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Investigatorii studiului hipertensiunii sistolice în Europa (Syst-Eur). *J Hipertens* . 2001;19:511-519.
109. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Efecte diferențiate ale subclaselor de antagoniști de calciu asupra markerilor de progresie a nefropatiei. *Rinichi Int* . 2004;65:1991-2002.
110. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, și colab. Morbiditatea și mortalitatea la pacienții randomizați la tratament dublu-orb cu un blocant al canalelor de calciu cu acțiune lungă sau un diuretic în studiul internațional Nifedipine GITS: Intervenția ca obiectiv în tratamentul hipertensiunii (INSIGHT). *Lancet* . 2000;356:366-372.
111. Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). *JAMA* . 2002;288:2981-2997.
112. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Rezultatele renale la pacienții hipertensivi cu risc ridicat tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau un blocant al canalelor de calciu față de un diuretic: un raport din Studiul Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* . 2005;165:936-946.
113. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, et al. Predicția rezultatului cardiovascular prin rata estimată de filtrare glomerulară și clearance-ul estimat al creatininei în populația cu hipertensiune arterială cu risc ridicat din studiul VALUE. *J Hipertens* . 2007;25:1473-1479.
114. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. Efectul scăderii tensiunii arteriale și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: rezultate din studiul AASK. *JAMA* . 2002;288:2421-2431.
115. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F și colab. Scăderea tensiunii arteriale și evenimente cardiovasculare majore la persoanele cu și fără boală renală cronică: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *BMJ* . 2013;347:f5680.
116. Li X, Yang MS. Efectele blocantelor canalelor de calciu de tip T asupra funcției renale și a aldostului la pacienții cu hipertensiune arterială: o revizuire sistematică și meta-analiză. *PLoS One* . 2014;9:e109834.
117. Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al. Efectul antiproteinuric al blocantului canalelor de calciu cilnidipină adăugat la inhibarea renină-angiotensinei la pacienții hipertensivi cu boală renală cronică. *Rinichi Int* . 2007;72:1543-1549.
118. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Tensiunea arterială și riscul de demență: o sabie cu două tăișuri. *Aging Res* Rev. 2009;8:61-70.
119. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu boală cerebrovasculară anterioară pentru prevenirea deteriorării cognitive și a demenței. *Cochrane Database Syst* Rev. 2009;(4):CD004034.
120. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevenirea demenței în studiul randomizat dublu-orb, controlat cu placebo, hipertensiunea sistolică în Europa (Syst-Eur). *Lancet* . 1998;352:1347-1351.

121. Peters R, Booth A, Peters J. O revizuire sistematică a utilizării blocantelor canalelor de calciu și a declinului cognitiv/demenței la vârstnici. *J Hipertens* . 2014;32:1945-1957; discuție 1957–1958.
122. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Comparație randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Anchetatorii studiului pentru hipertensiunea sistolica din Europa (Syst-Eur). *Lancet* . 1997;350:757-764.
123. Liu L, Wang JG, Gong L și colab. Comparația tratamentului activ și placebo la pacienții chinezi mai în vârstă cu hipertensiune sistolice izolată. Hipertensiunea sistolică în China (Syst-China) Grup de colaborare. *J Hipertens* . 1998;16(12 Pt 1):1823-1829.
124. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al. Efectul nifedipinei cu acțiune prelungită asupra mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienții cu angină pectorală stabilă simptomatică și hipertensiune arterială: studiul ACTION. *J Hipertens* . 2005;23:641-648.
125. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Efectul agenților antihipertensivi asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și tensiune arterială normală: studiul CAMELOT: un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2004;292:2217-2225.
126. Studiu Național de Intervenție Cooperativă în Grupul de Studiu al Hipertensivilor Vârstnici. Comparație dublu-orb randomizată a unui antagonist de calciu și a unui diuretic la hipertensivii vârstnici. Studiu Național de Intervenție Cooperativă în Grupul de Studiu al Hipertensivilor Vârstnici. *Hipertensiune arterială* . 1999;34:1129-1133.
127. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Colaborarea cu cercetătorii de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele inhibitorilor ECA, antagoniștilor de calciu și ale altor medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. *Lancet* . 2000;356:1955-1964.
128. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Blocante ale canalelor de calciu și rezultate cardiovasculare: o meta-analiză a 175.634 de pacienți. *J Hipertens* . 2009;27:1136-1151.
129. Chen N, Zhou M, Yang M și colab. Blocante ale canalelor de calciu față de alte clase de medicamente pentru hipertensiune arterială. *Cochrane Database Syst* Rev. 2010;(8): Cd003654.
130. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Edemul periferic asociat cu blocante ale canalelor de calciu: incidență și rata de sevraj - o meta-analiză a studiilor randomizate. *J Hipertens* . 2011;29:1270-1280.
131. Hedner T. Blocante ale canalelor de calciu: spectrul de efecte secundare și interacțiuni medicamentoase. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* . 1986;58(Suppl 2):119-130.
132. Livada R, Shiloah J. Mărirea gingivale indusă de blocant al canalelor de calciu. *J Hum Hipertens* . 2014;28:10-14.
133. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Mariani M. Blocante ale canalelor de calciu, vasoconstricție posturală și edem dependent în hipertensiunea esențială. *J Hum Hipertens* . 2001;15:455-461.
134. Sica D. Edemul periperal legat de blocantele canalelor de calciu: poate fi rezolvat? *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2003;5:291-294. 297.
135. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Rezultatele unei meta-analize care compară tolerabilitatea lercanidipinei și a altor blocanți ai canalelor de calciu dihidropiridine. *Clin Ther* . 2009;31:1652-1663.
136. van der Heijden AG, Huysmans FT, van Hamersvelt HW. Creșterea volumului piciorului pe nifedip ină nu este prevenită prin pretratament cu diuretice. *J Hipertens* . 2004;22:425-430.
137. Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Efectul blocării sistemului renină-angiotensină asupra edemului periferic asociat blocantelor canalelor de calciu. *Am J Med* . 2011;124:128-135.
138. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Studiu pilot pentru a evalua o tehnică de deplasare a apei pentru a compara efectele diureticelor și inhibitorilor ECA pentru a atenua edemul extremităților inferioare datorat antagoniștilor de calciu dihidropiridină. *Sunt J hipertens* . 2001;14(9 Pt 1):963-968.
139. Kubota K, Pearce GL, Inman WH. Evenimentele adverse legate de vasodilatație la diltiazem și antagoniști de calciu dihidropiridină studiate prin monitorizarea evenimentelor pe bază de prescripție medicală. *Eur J Clin Pharmacol* . 1995;48:1-7.
140. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, et al. Efectele terapiei antihipertensive asupra lipidelor serice. *Ann Intern Med* . 1995;122:133-141.
141. Elliott WJ, Meyer PM. Diabet incident în studiile clinice cu medicamente antihipertensive: o meta-analiză de rețea. *Lancet* . 2007;369:201-207.
142. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Blocarea canalelor de calciu și incidența cancerului la populațiile în vârstă. *Lancet* . 1996;348:493-497.
143. Black HR, Elliott WJ, Grandits G și colab. Rezultatele principale ale studiului Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE). *JAMA* . 2003;289:2073-2082.
144. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. Un antagonist de calciu vs o strategie de tratament al hipertensiunii arteriale non-antagonist de calciu pentru pacienții cu boală coronariană. Studiul internațional Verapamil-Trandolapril (INVEST): un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2003;290:2805-2816.
145. Liu L, Zhang Y, Liu G și colab. Studiul Felodipine Event Reduction (FEVER): un studiu randomizat pe termen lung controlat cu placebo la pacienții chinezi hipertensivi. *J Hipertens* . 2005;23:2157-2172.
146. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Medicamente antihipertensive și risc de cancer: meta-analize de rețea și analize secvențiale ale trial-urilor a 324.168 de participanți din studiile randomizate. *Lancet Oncol* . 2011;12:65-82.
147. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Rezultate la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat, tratați cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE. *Lancet* . 2004;363:2022-2031.
148. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. Colegiul American de Cardiologie F. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: rezumat executiv: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă, grup de lucru privind ghidurile de practică, și Colegiul American al Medicilor, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Asociația Cardiovasculară, Societatea Preventivă, Cardiovasculară Angiografie și Intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici. *Circulația* . 2012;126:3097-3137.
149. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. Un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, încrucișat pentru a compara eficacitatea și siguranța terapiei cronice cu nifedipină cu cea a isosorbid dinitrat și combinația lor în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. *Circulația* . 1990;82:1954-1961.
150. Packer M, Carson P, Elkayam U, et al. Efectul amlodipinei asupra supraviețuirii pacienților cu insuficiență cardiacă cronică severă datorată unei cardiomiopatii neischemice: rezultatele studiului PRAISE-2 (evaluarea prospectivă randomizată a supraviețuirii amlodipinei 2). *JACC Insuficiență cardiacă* . 2013;1:308-314.
151. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Efectul amlodipinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grupul de studiu prospectiv randomizat pentru evaluarea supraviețuirii amlodipinei. *N Engl J Med* . 1996;335:1107-1114.
152. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, și colab. Efectul antagonistului de calciu felodipină ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu enalapril: V-HeFT III. Grupul de studiu Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT). *Circulația* . 1997;96:856-863.
153. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Eficacitatea și siguranța blocanților canalelor de calciu în insuficiența cardiacă: concentrarea pe studii recente cu dihidropiridine de a doua generație. *Sunt Inima* J. 2000;139(2 Pt 1):185-194.
154. Hunt SA. Actualizare a ghidurilor ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adulți – articol rezumat: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină și Societatea Internațională a Inimii cu L.C. Transplant: aprobat de Societatea Ritmului Inimii. *Circulația* . 2005;112:1825-1852.
155. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, et al. Tipare de utilizare în ambulatoriu a medicamentelor antihipertensive în timpul sarcinii la o populație Medicaid. *Hipertensiune arterială* . 2012;60:913-920.
156. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Orientări ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* . 2013;34:2159-2219.
157. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
158. (Marea Britanie) NCGC. Hipertensiune arterială: Managementul clinic al hipertensiunii primare la adulți: Actualizare a Ghidurilor clinice 18 și 34 (Orientările clinice NICE, nr. 127). Londra: Royal College of Physicians (Marea Britanie), 2011.
159. Shimamoto K, Ando K, Fujita T și colab. Societatea Japoneză de Hipertensiune Comitetul pentru Orientări pentru Managementul H. Ghidurile Societății Japoneze de Hipertensiune pentru Managementul Hipertensiunii (JSH 2014). *Hipertens Res* . 2014;37:253-390.
160. Deeks ED, Keating GM, Keam SJ. Clevidipina: o revizuire a utilizării sale în gestionarea hipertensiunii arteriale acute. *Am J Cardiovasc Drugs* . 2009;9:117-134.
161. McCormack PL, Wagstaff AJ. Lacidipina: o revizuire a utilizării sale în gestionarea hipertensiunii . *Droguri* . 2003;63:2327-2356.
162. Comitetul mixt de formulare. Formularul național britanic (online). Londra: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2015.
163. Testa R, Leonardi A, Tajana A, et al. Lercanidipină (Rec 15/2375): un nou antagonist al calciului 1,4-dihidropiridină pentru hipertensiune arterială. *Cardiovasc Drug* Rev. 1997;15:187-219.
164. Sica DA. Eterogenitatea clasei blocanților canalelor de calciu: anumite aspecte ale farmacocineticii și farmacodinamicii. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2005;7(4 Suppl 1):21-26.
165. Diochot S, Richard S, Baldy-Moulinier M, et al. Dihidropiridinele, fenilalchilaminele și benzotiazepinele blochează curenții de calciu de tip N-, P/Q- și R. *Pflugers Arch* . 1995;431:10-19.
166. Furukawa T, Yamakawa T, Midera T, et al. Selectivitățile derivaților de dihidropiridină în blocarea subtipurilor de canale Ca(2+) exprimate în ovocitele Xenopus. *J Pharmacol Exp Ther* . 1999;291:464-473.
167. Nimmrich V, Gross G. Modulatori de canale de calciu de tip P/Q. *Br J Pharmacol* . 2012;167:741-759.
168. Perez-Reyes E, Van Deusen AL, Vitko I. Farmacologia moleculară a canalelor Ca2+ de tip T uman Cav3.2: blocare de către antihipertensive, antiaritmice și analogii lor. *J Pharmacol Exp Ther* . 2009;328:621-627.
169. Gong L, Zhang W, Zhu Y și colab. Studiul de la Shanghai cu nifedipină la vârstnici (STONE). *J Hipertens* . 1996;14:1237-1245.
170. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Studiu randomizat cu medicamente antihipertensive vechi și noi la pacienții vârstnici: mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară Studiul suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială-2. *Lancet* . 1999;354:1751-1756.
171. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, și colab. Studiu randomizat privind efectele antagoniștilor de calciu în comparație cu diureticele și beta-blocantele asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în hipertensiune arterială: studiul Nordic Diltiazem (NORDIL). *Lancet* . 2000;356:359-365.
172. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, et al. Tratamentul hipertensiunii sistolice izolate: rezultatele studiului SHELL. *Presă de sânge* . 2003;12:160-167.
173. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină care adaugă perindopril după cum este necesar versus atenolol care adaugă bendroflumetiazid după cum este necesar, în Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Brat (ASCOT-BPLA): un studiu multicentric controlat randomizat. *Lancet* . 2005;366:895-906.
174. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Japonia Investigație multicentrică pentru boli cardiovasculare BSG. Comparație între nifedipină retard și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții hipertensivi japonezi cu boală coronariană: studiul randomizat Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B). *Hipertens Res* . 2004;27:181-191.
175. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR și colab. Tratament antihipertensiv, hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord Cercetare colaborativă G. Evenimente clinice la pacienții hipertensivi cu risc ridicat repartizați aleatoriu la blocantul canalelor de calciu versus inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. *Hipertensiune arterială* . 2006;48:374-384.
176. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbiditatea și mortalitatea după accident vascular cerebral, eprosartan în comparație cu nitrendipină pentru prevenirea secundară: principalele rezultate ale unui studiu prospectiv randomizat controlat (MOSES). *Accident vascular cerebral* . 2005;36:1218-1226.
177. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, et al. Rezultatele clinice ale studiului Verapamil în hipertensiune arterială și ateroscleroză. Anchetatorii VHAS. *J Hipertens* . 1997;15:1337-1344.

26 Agenți simpatici centrali și vasodilatatoare directe



Kazuomi Kario

MECANISMUL DE ACȚIUNE

Simpatoliticele centrale (de exemplu, metildopa, guanabenz, guanfacina, clonidina, moxonidina și rilmenidina) au o varietate de acțiuni antihipertensive [1,2] care au ca rezultat creșterea excreției de sodiu și scăderea debitului cardiac, a frecvenței cardiace, a rezistenței periferice totale și a eliberării de renină. Simpatolizii centrali traversează bariera hemato-encefalică și stimulează receptorii imidazolinei 1 (I_1) și/sau receptorii centrali postsinaptici alfa $_2$ (α_2) adreno -receptori din centrii de control nervos simpatic ai trunchiului cerebral , medulul rostral ventrolateral (RVSLM) și nucleul solitar (NTus tractus). După cum se arată în Fig. 26.1 , diferitele simpaticoli centrale au afinități diferite pentru aceste două tipuri de receptori. Moxonidina și rilmenidina stimulează selectiv receptorii I_1 -imidazolinei. Metildopa, guanabenzul și guanfacina stimulează selectiv receptorii a2 - adrenergici mai mult decât receptorii I1 - imidazolinei, iar clonidina stimulează neselectiv atât receptorii a2 - adrenergici, cât și receptorii I1-imidazolinei .

Tratamentul cu unul dintre simpatoliticele centrale care stimulează receptorii α2 - adrenergici (de exemplu, metildopa, clonidina, guanabenz și guanfacină) este însoțit frecvent de efecte adverse, cum ar fi uscăciunea gurii, scăderea vigilenței, sedarea și depresia. Acest lucru se datorează faptului că adrenoceptorii α2 sunt prezenți nu numai în RVLM, ci și în NTS, nucleus coeruleus și salivare. Tratamentul cu un simpatolitic central care stimulează selectiv doar receptorii I_1 -imidazolinei (de exemplu, rilmenidină sau moxonidină) are ca rezultat efecte adverse centrale mult mai rar, deoarece receptorii I_1 -imidazolinei sunt localizați aproape exclusiv în RVLM.

Poate cel mai vechi agent (fondat în anii 1930 în India) care afectează sistemul nervos simpatic este reserpina. Spre deosebire de aceasta, reserpina, inhibitorul captării adrenergice, epuizează stocarea de catecolamine atât în sistemul nervos central, cât și în cel periferic și este asociat cu multe efecte secundare dependente de doză. Nu mai este disponibil în Statele Unite.

EFECTE HEMODINAMICE

Stimularea receptorilor centrali I_1 -imidazolină ai trunchiului cerebral sau a receptorilor α_2 -adrenergici are ca rezultat mai multe efecte hemodinamice, neuro- umorale și adverse, deoarece stimularea inhibă direct fluxul simpatic către inimă și vasele de sânge (Caseta 26.1) . [3] Pentru ca efectul farmacodinamic principal al compușilor din această clasă să apară, medicamentele trebuie să treacă de bariera hemato-encefalică. Ca atare, există implicit un decalaj de timp între concentrația plasmatică a medicamentului care se realizează și efectul antihipertensiv.

Efectul de scădere a tensiunii arteriale (TA) al simpaticoliticilor centrali se bazează pe următoarele: o reducere a epinefrinei; scăderea rezistenței periferice și scăderea debitului cardiac în repaus și în timpul efortului; flex barore redus pentru a compensa scăderea TA, rezultând bradicardie relativă cu hipotensiune arterială exagerată în picioare; scăderea nivelurilor plasmatice de aldosteron, angiotensină II și renină; și filtrarea glomerulară conservată și sângele renal

debit în ciuda reducerii TA. Cu toate acestea, simpaticile centrale cauzează adesea retenție de lichide ca supracompensare, iar acest lucru le limitează eficacitatea.

APLICAȚIE CLINICĂ

Eficacitatea generală semnificativă în reducerea TA este un avantaj major al simpaticolilor centrali. [4] Ele sunt utile și pentru tratarea pacienților hipertensivi labili cu anxietate asociată , mai ales când anxietatea se manifestă prin hiperactivitate simpatică. Cu toate acestea, simpatoliticele centrale sunt utilizate în prezent mai rar din cauza efectelor lor adverse, care pot fi semnificative. Efectele cu acțiune centrală ale simpatolicilor centrali (cum ar fi depresia și sedarea) sunt deosebit de îngrijorătoare.

Simpatoliticele centrale nu sunt, de asemenea, recomandate pentru utilizare ca monoterapie de linia întâi sau a doua, deoarece sunt adesea mai puțin eficiente în acest rol și nu s-a demonstrat în studiile clinice că reduc mortalitatea. În plus, majoritatea sunt asociate cu o hipertensiune de rebound dependentă de doză atunci când este oprită brusc. O combinație a unui simpatolitic central cu un diuretic de tip tiazidic este adesea utilizată pentru a gestiona hipertensiunea rezistentă și, ocazional, hipertensiunea la gravide , dacă beta-blocantele sunt contraindicate. În hipertensiunea arterială rezistentă, acești agenți sunt adăugați atunci când combinațiile de trei sau mai multe alte medicamente antihipertensive, cum ar fi un blocant al canalelor de calciu, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) sau un diuretic, nu au reușit să controleze tensiunea arterială.

Simpatoliticele centrale pot fi utilizate în siguranță la persoanele cu diabet, fără pierderi semnificative a controlului glicemic. De asemenea, pot fi utilizați în siguranță pentru persoanele cu boli pulmonare, cum ar fi astmul. Preparatele intravenoase sunt disponibile numai în anumite țări pentru clonidină și a -metildopa, iar clonidina este singurul compus din această clasă care poate fi administrat printr-un sistem de administrare transdermic.

Debutul rapid al simpaticolilor centrali și durata lungă de acțiune disting aceste medicamente. Cel mai rapid debut de acțiune se observă în clonidină, la 30 până la 60 de minute.

EFECTE ADVERSE

Cele mai frecvente efecte adverse ale simpatoliticilor centrali care stimulează receptorii α2 - adrenergici sunt sedarea și uscăciunea gurii (40%), iar aceste efecte sunt principalul motiv pentru care utilizarea simpatoliticelor centrale a scăzut. În plus, efectele sedative ale medicamentelor din această clasă sunt îmbunătățite de alți depresori ai sistemului nervos central (SNC), cum ar fi antihistaminice , benzodiazepine, sedative-hipnotice și etanol. Simpatoliticele centrale care stimulează receptorii I_1 -imidazolinei nu provoacă la fel de multă sedare și gură uscată și sunt mai bine tolerate de majoritatea pacienților. Gura uscată poate fi enervantă, iar nivelul scăzut de salivă poate crește riscul unui individ de apariție a cariilor dentare și a bolii parodontale (Tabelul 26.1).

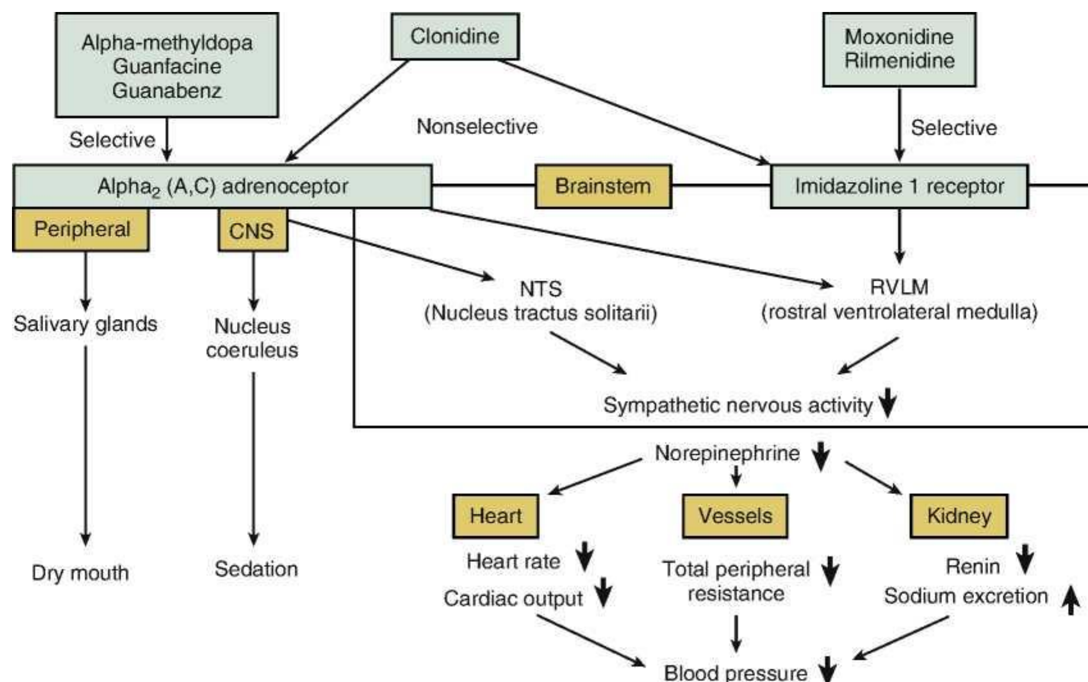


FIG. 26.1 Antihypertensive mechanisms of central sympatholytic agents. Central sympatholytic agents activate α2A and α2C, or imidazoline 1 receptors in the brainstem, resulting in decreases in heart rate, cardiac output, total peripheral resistance, and renin release, and an increase in sodium excretion.

CASETA 26.1 Efectele hemodinamice și adverse ale simpatolicilor centrale

- Reducerea activității nervoase simpatice reflectată în norepinefrina inferioară
- Scăderea rezistenței periferice și a debitului cardiac în repaus și în timpul efortului
- Baroreflex redus pentru a compensa scăderea tensiunii arteriale (TA), ducând la bradicardie relativă cu hipotensiune arterială exagerată în picioare
- Scăderea nivelului plasmatic de renină, angiotensină II și aldosteron
- Menținerea fluxului sanguin renal și filtrarea glomerulară în ciuda reducerii TA
- Creșterea retenției de lichide
- Reacții adverse frecvente, cum ar fi sedarea, depresia, scăderea vigilenței, gură uscată

SIMPATOLITICII CENTRAL

Farmacodinamica, preparatele disponibile, dozele zilnice , contraindicațiile și efectele adverse ale diferitelor simpatolitice centrale sunt enumerate în Tabelul 26.1 .

Clonidina

Clonidina, cel mai utilizat simpatolitic central. [2,5-8] Debutul de acțiune pentru clonidina orală este de 30 până la 60 de minute, ceea ce este avantajos pentru urgențe hipertensive. Pentru hipertensiunea primară , clonidina este recomandată pentru utilizare ca a patra sau a cincea linie de terapie. Simptomele sindromului vasomotor asociat menopauzei, cum ar fi bufeurile și hipertensiunea simpatică legată de sindromul picioarelor neliniștite, au fost toate tratate cu succes cu clonidină. Clonidina s-a dovedit, de asemenea, a fi mai eficientă la albi decât la afro-americani și la mai în vârstă decât la afro-americanii mai tineri. Cu toate acestea, într-un studiu orb, randomizat, cu un studiu de proiectare factorială 2 pe 2, s-a arătat că clonidina în doză mică (0,2 mg per zi) nu a redus rata rezultatului compozit (deces sau infarct miocardic nonfatal) și a crescut riscul de hipotensiune arterială importantă clinic și stop cardiac nonfatal la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. [9]

Efecte antihipertensive

Clonidina este ușor absorbită. Concentrațiile plasmatice ale clonidinei atinge vârful în 30 până la 60 de minute după administrarea orală, iar timpul de înjumătățire plasmatică a acestuia este de 6 până la 13 ore. Reducerea TA atinge vârful la 3 până la 5 ore, iar efectul de scădere a TA durează 8 până la 12 ore. Preparatele orale cu clonidină includ doze de 0,1, 0,2 și 0,3 mg . Tratamentul cu clonidină este adesea inițiat la 0,1 mg 2x pe zi și apoi crescut treptat până la o doză maximă de 2,4 mg pe zi.

Clonidina transdermică (plasture) este deosebit de eficientă pentru tratarea pacienților hipertensivi labili care au nevoie de mai multe medicamente , a celor care nu pot lua medicamente pe cale orală și a celor cu creșteri importante ale tensiunii arteriale dimineața devreme. Cloni Dine transdermic este disponibil în trei preparate: 2,5, 5,0 și 7,5 mg. Cea mai bună absorbție dintr-un plasture cu clonidină se obține prin plasarea plasturelui pe piept sau pe braț. Un sistem optim de livrare transdermală asigură o doză constantă de clonidină timp de 7 zile, iar efectul maxim este atins în decurs de 1 până la 2 zile. Efectul de scădere a tensiunii arteriale al clonidinei transdermice durează 8 până la 24 de ore după îndepărtarea plasturelui. Cu toate acestea, în comparație cu clonidina orală, la doze echivalente tratamentul transdermic cu clonidină are mai multe șanse să aibă ca rezultat o retenție dependentă de doză atât a apei, cât și a sării.

Efecte adverse

Uscăciunea gurii și sedarea, cele mai frecvente efecte adverse ale tratamentului cu clonidină, sunt mai frecvente cu clonidină decât cu metildopa, dar clonidina nu prezintă un risc de afectare hepatică autoimună așa cum o face metildopa. Alte efecte adverse potențiale ale clonidinei sunt cefaleea, impotența și hipotensiunea ortostatică. Contraindicațiile cunoscute pentru clonidină sunt sindromul sinusului bolnav și blocul atrioventricular (AV) de gradul doi și al treilea, deoarece deprimarea clonidinei a sinusurilor și a funcției nodale atrioventriculare poate duce la bradicardie.

TABLE 26.1 Central Sympatholytics

DRUG	PREPARATION	PHARMACODYNAMICS	DAILY DOSAGE	ADVERSE EFFECTS	CONTRAINDICATIONS
Clonidine: Oral	0.1 mg 0.2 mg 0.3 mg	Onset: 0.5-1 hour Peak: 3-5 hours Plasma half-life: 12-16 hours Metabolism: liver	Initial: 0.1 mg Range: 0.2-1.2 mg Max.: 1.2 mg usually bid	Sedation, drowsiness, dry mouth, withdrawal syndrome, rebound hypertension (uncommon with doses <1.2 mg qd), headache, bradycardia, orthostatic hypotension, impotence (uncommon; 4%)	Sick sinus syndrome 2nd- and 3rd-degree atrioventricular block
Transdermal	1 (containing 2.5 mg) 2 (containing 5.0 mg) 3 (containing 7.5 mg)	Duration of BP lowering: 1 week	1, 2, 3 once weekly		
Methyldopa	125 mg 250 mg 500 mg	Onset: 2-3 hours Peak: 5 hours Plasma half-life: 12 hours Metabolism: renal	Avg.: 250-300 mg bid Max.: 3000 mg	Sedation, drowsiness, depression, dry mouth, positive Coombs test and anemia, lupuslike syndrome, withdrawal syndrome, rebound hypertension	Active hepatic disease
Guanabenz	4 mg 8 mg	Onset: 1 hour Peak: 4 hours Plasma half-life 6 hours Metabolism: 75% Excretion: renal 80%	Average 16 mg Range 8-48 mg Maximum 48 mg	Sedation, drowsiness, dry mouth, withdrawal syndrome, rebound hypertension, impotence	Pregnancy
Guanfacine	1 mg 2 mg	Onset: 1 hour Peak: 4 hours Plasma half-life: 12 hours Excretion: renal	1 mg at bedtime Maximum 3 mg	Same as clonidine	Allergy to guanfacine

bid, Twice a day; *BP,* blood pressure; *qd,* once a day.

Tratamentul cu clonidină este, de asemenea, supus riscului de apariție a sindromului de rebound și a sindromului de întrerupere. Când tratamentul cu orice medicament antihipertensiv este întrerupt brusc, sindromul de întrerupere poate apărea la diferite grade de severitate, după cum urmează: o revenire rapidă, dar asimptomatică a TA la nivelul de pretratament al pacientului, o revenire a TA cu simptome de hiperactivitate simpatică, iar TA pacientului depășește nivelul pretratament. Simpatoliticul central cel mai frecvent citat ca având ca rezultat sindromul de discontinuare este clonidina (în special la ≥ 1,0 mg), cauzată de revenirea rapidă a nivelului de catecolamine, care este suprimată prin tratamentul cu clonidină. Sindromul de întrerupere este exacerbat în prezența unei β -blocante, dar nu și în prezența antagonistului α / β adrenergic labetalol sau carvedilol. Dacă sindromul de întrerupere este detectat la un pacient care a fost tratat cu clonidină, clonidina trebuie reluată și este de așteptat ca simptomele să se rezolve rapid.

Hipertensiunea de rebound poate apărea în cazul tratamentului transdermal cu clonidină , dar este observată mult mai rar decât după administrarea orală de clonidină. Hipersensibilitatea pielii (de exemplu, dermatita alergică) ca răspuns la un plasture cu clonidină apare la până la 20% dintre pacienți, cel mai frecvent la pacienții albi și de sex feminin.

Metildopa

Metildopa [6-8,10] este utilizat în principal pentru tratarea hipertensiunii arteriale la femeile însărcinate. Nu este teratogen și s-a demonstrat că nu produce efecte adverse fetale în uter. Tratamentul cu metildopa - menține perfuzia uterină și nu împiedică debitul cardiac matern sau fluxul sanguin renal sau uterin. Ca derivat α -metilat al dopa (precursorul natural al minei de dopa și al noradrenalinei), metildopa este o alternativă potrivită la clonidină pentru pacienții la care hipertensiunea arterială de rebound sau efectele adverse intolerabile împiedică utilizarea clonidinei.

Metildopa este adesea folosită pentru urgențe hipertensive. Este disponibil sub formă de formulare intravenoasă (ca medicament părinte

ester) la intervalul tipic de doză intravenoasă (pentru α -metildopa) 20 până la 40 mg per kg pe zi în doze divizate la fiecare 6 ore.

Efect antihipertensiv

Un debut relativ lent de acțiune este o caracteristică a tratamentului cu metildopa, iar efectul de scădere a tensiunii arteriale începe la aproximativ 2 până la 3 ore după administrare (cf. debutul clonidinei la 0,5 până la 1,0 oră). La aproximativ 5 ore după o doză orală de metildopa, TA a pacientului atinge punctul cel mai scăzut, iar efectul persistă până la 24 de ore. Doza inițială utilizată în mod obișnuit de metildopa este de 250 mg de 2 ori pe zi, titrată până la 3,0 g cel mult. La pacienții cu insuficiență renală, această doză de metildopa trebuie redusă la jumătate.

De asemenea, metildopa reduce eficient BP fără a produce hipotensiune ortostatică.

Efecte adverse

Efectele adverse ale metildopei includ sedarea și somnolența , uscăciunea gurii, depresia, hipotensiunea posturală, retenția de lichide, hipertensiunea de rebound, sindromul de sevraj și diverse reacții autoimune, inclusiv febră mare asemănătoare gripei, hepatită, anemie hemolitică Coombs-pozitivă și sindrom lupus. Între 10% și 20% dintre pacienții care sunt tratați cu α -metildopa (≥ 1 g/zi) pe o perioadă de câteva luni dezvoltă unul sau mai multe dintre aceste evenimente adverse. Ocazional, tratamentul cu metildopa a dus la hepatită indusă de medicamente cu febră, eozinofilie și valori crescute ale transaminazelor, dar acesta este un proces autolimitat care se rezolvă odată cu întreruperea metildopei. Nu este necesară oprirea - tratamentului cu metandopa la pacienții asimptomatici care devin Coombs-pozitivi, dar care nu dezvoltă anemie hemolitică.

Guanabenz

Guanabenzul α2 - agonist central direct [6-8] acționează în același mod ca metildopa și are efecte adverse similare, dar avantajul că nu provoacă retenție reactivă de lichid . În comparație cu clonidina, tratamentul cu guanabenz este mai puțin

eficient, dar are ca rezultat hipertensiune arterială de rebound și - hipotensiune arterială ortostatică mai rar. De asemenea, a fost demonstrată eficacitatea guanabenzului în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi la pacienții hipertensivi și în atenuarea hipertensiunii arteriale dimineața atunci când este administrat noaptea.

Efect antihipertensiv

Guanabenz are o acțiune antihipertensivă cu debut de 1 oră. Cea mai frecvent utilizată doză inițială de guanabenz este de 4 mg de 2 ori pe zi, titrată la maximum 64 mg pe zi. Se elimină predominant prin biotransformare hepatică. Astfel, spre deosebire de cloni dine, ajustarea dozei de guanabenz nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală, dar este necesară la cei cu boli hepatice cronice.

S-a demonstrat, de asemenea, că guanabenz reduce nivelul total de colesterol cu 10% până la 20%.

Efecte adverse

Efectele adverse potențiale ale guanabenzului includ gura uscată, sedare, somnolență și impotență. Tratamentul cu Guanabenz poate fi urmat și de sindromul de sevraj și hipertensiune arterială de rebound. Efectele adverse ale guanabenzului sunt în esență aceleași cu cele ale clonidinei.

Guanfacine

Spre deosebire de ceilalți membri ai clasei simpaticilor centrali, durata de 17 ore a acțiunii guanfacinei permite, de obicei, să fie administrată o dată pe zi. [6-8] Se crede că, în comparație cu guanabenz, guanfacina intră în creier mai lent; efectul său antihipertensiv durează mai mult decât cel al guanabenzului. Doza de seară este de preferat pentru guanfacină, deoarece efectul său de vârf poate fi aliniat cu catecolaminele de dimineața devreme și creșterea tensiunii arteriale, iar efectul potențial sedativ al guanfacinei se poate manifesta în timpul somnului. Ca și în cazul altor simpatolitice centrale, efectul optim al guanfacinei poate fi obținut atunci când este administrată împreună cu un diuretic în doză mică, oferind un efect de scădere a TA cu efecte adverse minime pe SNC. Pacienții care sunt intoleranți la clonidină din cauza efectului puternic de sedare pot beneficia de tratamentul cu guanfacină ca alternativă.

Efecte adverse

În comparație cu clonidina, guanfacina are mai puține efecte adverse asupra SNC și este mult mai puțin probabil să aibă simptome de sevraj . Riscul de reacții adverse în urma tratamentului cu guanfacină crește semnificativ atunci când se administrează doze mai mari de 1 mg pe zi.

Agoniști ai receptorilor imidazolinei

Agoniștii receptorilor de imidazolină rilmenidină și moxonidină acționează asupra receptorilor de imidazolină ai RVLM. [2] Receptorii α2 - adrenergici sunt mai puțin abundenți în RVLM. Moxonidina și rilmenidina suprimă eficient activitatea nervoasă simpatică, fără a provoca reacțiile adverse observate la tratamentul cu clonidină sau metildopa, cum ar fi sedarea și uscaciunea gurii. În plus, sindromul de rebound cauzat de întreruperea tratamentului cu clonidină nu a fost observat în cazurile de tratament cu moxonidină sau rilmenidină.

Moxonidină

Terapia cu moxonidină reduce eficient TA, deși nu reduce ritmul cardiac, așa cum poate face tratamentul cu clonidină. [7] Timpul de înjumătățire plasmatică al moxonidinei este de numai 2 până la 3 ore, iar durata sa prelungită de acțiune sugerează legarea prelungită de receptorii centrali I_1 -imidazolinei. Doza de moxonidină trebuie ajustată în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG) a pacientului, deoarece moxonidina este eliminată extensiv de rinichi.

De exemplu, pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (adică, un GFR de 30 până la 60 ml/min), moxonidină în doză unică nu trebuie să depășească 0,2 mg, iar doza zilnică nu trebuie să depășească 0,4 mg. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (adică, un RFG < 30 ml/min), moxonidina nu trebuie utilizată. Același lucru este valabil și pentru pacienții cu insuficiență cardiacă avansată; într-o cohortă mare de pacienți cu insuficiență cardiacă din clasa II-IV de la New York Heart Association cu fracție de ejecție redusă, s-a observat că o formă de moxonidină cu eliberare susținută care a fost titrată forțat la 1,5 mg de două ori pe zi este asociată cu creșteri precoce ale morbidității și mortalității.

Rilmenidină

Pentru hipertensiunea arterială ușoară până la moderată, rilmenidina orală (1 până la 2 mg pe zi) este eficientă și bine tolerată, singură sau în combinație cu un alt medicament antihipertensiv. [7] Cel mai favorabil raport dintre eficacitate și tolerabilitate a fost observat cu o doză zilnică de 1 mg. Tonusul parasimpatic este crescut de rilmenidină, care poate explica lipsa unui efect asupra ritmului cardiac, deoarece lucrează pentru a reduce TA.

INHIBITORI ADRENERGIC CENTRALI ŞI PERIFERICI

rezerpină

Singurul inhibitor adrenergic periferic care este utilizat în prezent este reserpina, [5,8] care epuizează norepinefrina prin blocarea transportului norepinefrinei în granulele sale de depozitare la locul terminațiilor nervoase simpatice postganglionare. Tratamentul cu reserpină scade rezistența vasculară periferică deoarece concentrația de neurotransmițători este mai mică chiar și atunci când nervii simpatici sunt stimulați. Catecolaminele sunt, de asemenea, epuizate prin tratamentul cu rezerpină, nu numai în nervii simpatici periferici, ci și în creier și alte țesuturi. Acest efect SNC explică reacțiile centrale adverse la pinul rezer, care includ sedarea, depresia și congestia nazală . În miocard, acest lucru poate contribui la scăderea ritmului cardiac și a contractilității cardiace. Pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente, reserpina este acum utilizată ca medicament de linie a patra sau a cincea în regimurile cu mai multe medicamente.

Efect antihipertensiv

Deși reserpina are o acțiune extrem de lungă, doar un efect relativ ușor de scădere a tensiunii arteriale se obține cu rezerpina monoterică - (reducerea medie a TA de 3/5 mm Hg). Când este administrată cu un diuretic, reserpina induce o regresie semnificativă a hipertrofiei ventriculare stângi.

Efecte adverse

Când reserpina este utilizată în doză mică, efectele adverse sunt relativ rare. Efectele adverse minore includ congestie nazală . Sedarea și depresia grave din punct de vedere clinic sunt efecte secundare rare ale tratamentului cu rezerpină.

Vasodilatatoare directe

Vasodilatatoarele directe acționează prin pătrunderea în celulele musculare netede vasculare, în timp ce vasodilatatoarele indirecte împiedică intrarea calciului în celulele musculare netede care inițiază vasoconstricția (blocantele canalelor de calciu) sau inhibă mecanismele vasoconstrictoare hormonale (de exemplu, inhibitorii ECA și ARA) sau blochează vasoconstricția mediată de receptorii α -adrenergici (blocantele α).

Efectul vasodilatator al vasodilatatoarelor directe (azine hidraulice, minoxidil, nitroprusiat și nitroglicerină) diferă între arterele conducte mari, arterele ramificate mici, arterile și vene (Tabelul 26.2) . Când arterele conductelor sunt relaxate, complianța lor crește și presiunile sistolice și ale pulsului

tind să devină mai jos. Când arterele și arteriolele mici sunt relaxate, reflexia undelor și rezistența vasculară sistemică sunt reduse. Când venele sunt relaxate, capacitatea sistemică este crescută și presiunea venoasă centrală este scăzută. Efectul hemodinamic global al administrării de vasodilatatoare este afectat de echilibrul acestor efecte ale medicamentelor individuale, combinat cu răspunsul neurohormonal reflex.

Minoxidilul și hidralazina acționează prin dilatarea rezistenței arteriolelor , reducând astfel rezistența periferică. Apare venoconstricția mediată de baroreflex, care are ca rezultat o creștere a întoarcerii venoase către inimă și o stimulare inotropă și cronotropă pozitivă mediată de catecolamine directă a inimii (Fig. 26.2). Aceste două medicamente nu au efect de dilatare a părții venoase a circulației.

Nitroprusiatul de sodiu vasodilatator direct este utilizat pentru scăderea TA în crizele hipertensive și pentru tratarea insuficienței ventriculare stângi severe; este deosebit de valoroasă atunci când supraviețuirea unui pacient este amenințată de presiune crescută sau - insuficiență ventriculară stângă severă.

Nitrații sunt eficienți în a produce reduceri susținute ale TA atunci când sunt adăugați la alte regimuri antihipertensive, dar nu sunt încă utilizate pe scară largă ca agenți antihipertensivi. O revizuire sistematică recentă a demonstrat că, atunci când un nitrat și hidralazină au fost utilizate împreună în unele studii cu insuficiență cardiacă cronică, morbiditatea și mortalitatea au fost reduse.

TABELUL 26.2 Medicamente vasodilatatoare pentru managementul hipertensiunii arteriale

DROG	ACȚIUNEA RELATĂ ÎN ARTERA (A) SAU VENĂ (V)
Direct:	
Hidralazina	A >> V
Minoxidil	A >> V
Nitroprusiatul	A + V
Nitroglicerina	V > A
Indirect:	
Blocante ale canalelor de calciu	A >> V
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	A > V
Blocante ale receptorilor de	A >> V
Alfa-blocante	A + V
Alfa1-blocante	A >> V

>>, Mult mai mare decât; >, mai mare decât; +, egal sau ambele.

Hidralazina

Dilatatorul arteriolar direct clasic este hidralazina, [11-13] ceea ce scade rezistenta periferica totala si nivelul TA prin relaxarea directa a celulelor musculare netede din arterele de rezistenta periferice mai mult decat in venele de capacitate. Acțiunea vasodilatatoare a hidralazinei poate fi mediată parțial de acțiunea sa antioxidantă, care inhibă producția vasculară de specii reactive de oxigen (ROS), prevenind astfel dezvoltarea toleranței la nitrații exogeni, care servesc ca sursă de nitrați.

Deși tratamentul cu hidralazină scade semnificativ TA, utilizarea sa este limitată de problemele imunologice și de fenomenul de „pseudotoleranță" descris mai târziu (Tabelul 26.3) . Hidralazina este utilizată în prezent doar rar pentru a trata hipertensiunea arterială și este utilizată ca parte a unui regim cu mai multe medicamente pe lângă alte medicamente. De obicei, este combinat cu un inhibitor simpatic pentru a preveni activarea reflexă a baroreflexului și poate fi administrat cu un agent diuretic pentru a preveni retenția de sodiu cauzată de reducerea presiunii de perfuzie renală. Mai mult, având în vedere timpul său scurt de înjumătățire, de aproximativ 4 până la 6 ore, trebuie administrat de cel puțin trei ori pe zi și, de preferință, de patru ori pe zi pentru a menține controlul TA pe perioada de 24 de ore.

Hipertensiunea arterială indusă de sarcină și eclampsia sunt afecțiunile pentru care hidralazina este utilizată cel mai frecvent. Administrată în timpul sarcinii, hidralazina nu este toxică pentru făt.

Deoarece efectul său de scădere a tensiunii arteriale începe în câteva minute și efectul său maxim apare la 15 până la 75 de minute după administrare , hidralazina este utilizată și pentru urgențele hipertensive . De obicei, se administrează o doză parenterală de 20 până la 40 mg hidralazină care poate fi repetată la fiecare 2 până la 4 ore. Totuși, în crizele hipertensive, hidralazina nu este cea mai bună alegere pentru pacienții cu disecție aortică (deoarece hidralazina poate crește volumul sistologic și poate prelungi disecția) sau la pacienții cu cardiopatie ischemică coexistentă deoarece poate agrava ischemia; vezi capitolul 46 .

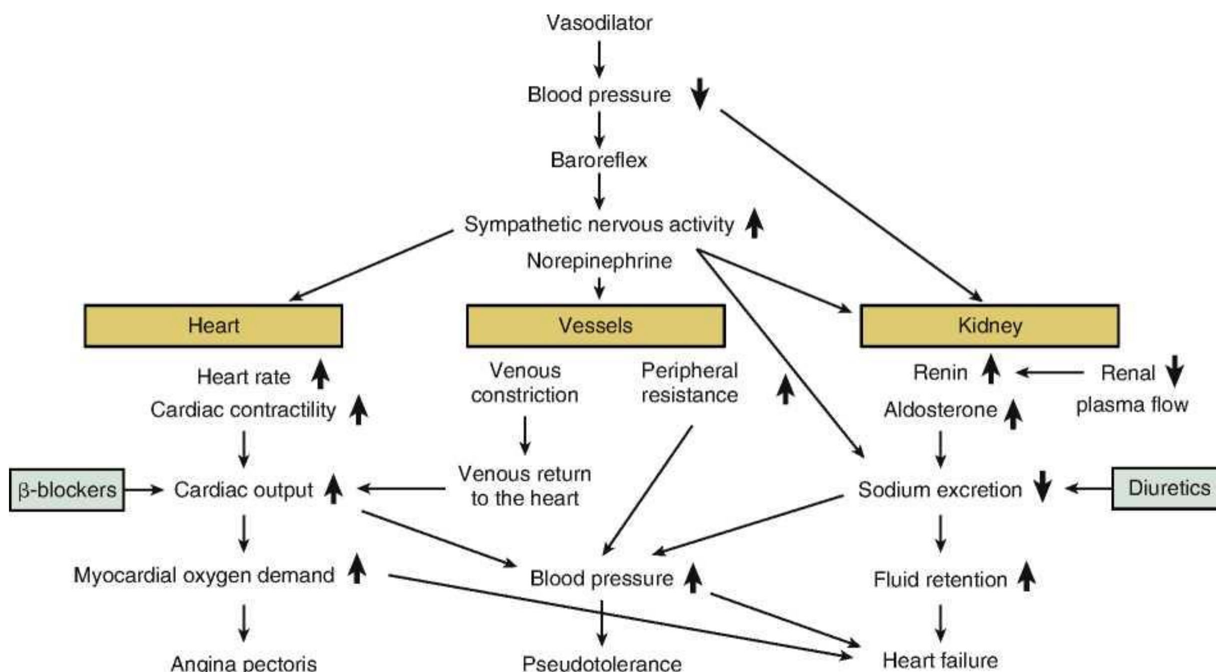


FIG. 26.2 Hemodynamic changes predisposing to pseudotolerance and adverse effects of vasodilators. Diuretics and β-blockers (shown in green) can counteract pseudotolerance when they are used concomitantly with vasodilators as the "standard triple therapy."

Pseudotoleranță

Efectul de scădere a TA al vasodilatatoarelor arteriale tinde să scadă în timp, într-un fenomen numit *pseudotoleranță.* Prefixul *pseudo* este folosit deoarece toleranța este atribuită nu unei pierderi a efectului direct de scădere a TA al medicamentului, ci mai degrabă mecanismelor compensatorii ale reglării TA, adică cele ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron și ale sistemului nervos simpatic și retenției de lichide (sodiu și apă) (Fig. 26.2). În urma vasodilatației periferice, pentru a compensa modificările hemodinamice, activarea nervoasă simpatică mediată de baroreflex crește frecvența cardiacă și debitul cardiac și se dezvoltă cererea crescută de oxigen miocardic. Fluxul sanguin redus, presiunea de perfuzie renală redusă și activarea simpatică cresc secreția de renină, rezultând o retenție compensatorie a sodiului reactiv.

Această activare compensatorie a sistemului nervos simpatic, împreună cu creșterea retenției de lichide (preîncărcare cardiacă) și creșterea frecvenței cardiace, pot face ca utilizarea monoterapiei vasodilatatoare la pacienții cu boală coronariană (CAD) riscantă. Aceste caracteristici pot declanșa, de asemenea, ischemia miocardică și CAD, iar apariția lor ajută la explicarea regresiei mai mici a hipertrofiei ventriculare stângi. Hidralazina poate fi utilizată împreună cu un diuretic și un β -blocant sau alt medicament simpaticolitic pentru a bloca fenomenul de pseudotoleranță și a menține eficacitatea vasodilatatorului, într-o triplă terapie standard. De fapt, ca principiu general, hidralazina nu trebuie administrată pacienților cu ischemie cardiacă decât după ce aceștia sunt pe un beta-blocant și diuretic.

Efect antihipertensiv

Timpul de înjumătățire plasmatică al hidralazinei este scurt (aproximativ 90 de minute), dar efectul său clinic durează cu mult prezenței sale în sânge. Astfel, hidralazina poate fi administrată eficient într-un regim de două ori pe zi. Regimul de pornire cel mai frecvent utilizat este de 10 până la 25 mg de două ori pe zi, care poate fi crescut la intervale săptămânale până la doza maximă de 100 până la 200 mg de două ori pe zi. Reducerea suplimentară a TA nu este asigurată de dozele mai mari, iar utilizarea dozelor mai mari crește riscul de sindrom lupuslike.

Hidralazina este metabolizată în principal prin N-acetilare în ficat. De asemenea, formează hidrazone (adică, zona hidră a acetonă și hidrzona acidului piruvic), care pot contribui la efectul de scădere a TA. Viteza acestei etape de N-acetilare este determinată genetic. Acest „statut de acetilator" determină biodisponibilitatea sistemică a hidralazină administrată oral și, deoarece răspunsul pacientului este determinat în mare măsură de nivelul hidralazinei din sânge, starea de acetilator determină și răspunsul pacientului la hidralazină. Disponibilitatea orală a hidralazinei a fost estimată la 10% până la 30%, în funcție de starea acetilatorului pacientului. Pacienții care sunt acetilatori rapizi necesită doze mai mari decât acetilatorii lenți pentru a obține un efect echivalent. Pacienții care dezvoltă sindrom asemănător lupusului sunt susceptibili de a fi acetilatori lenți și astfel expuși la medicament mai mult timp.

Efecte adverse

În general, există trei tipuri de efecte adverse: (1) legate de activarea simpatică reflexă, (2) legate de sindromul lupus și (3) efecte adverse nespecifice.

Efectele adverse cauzate de activarea simpatică reflexă includ tahicardie anticipată, palpitații, clipire, retenție de lichide și dureri de cap, în special în primele zile ale terapiei . Hidralazina poate declanșa, de asemenea, angina pectorală. Cu toate acestea, aceste reacții adverse pot fi prevenite frecvent prin utilizarea concomitentă a unui beta -blocant. Când un beta -blocant este contraindicat, simpatoliculele centrale sunt o alegere alternativă pentru a reduce frecvența pulsului. Retenția de lichide provoacă nu numai edem, ci și pseudotoleranță, iar acestea pot fi prevenite prin utilizarea concomitentă de diuretice. Hidralazina trebuie evitată sau utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente recente de disecție acută de aortă, accident vascular cerebral, boală coronariană sau insuficiență cardiacă.

Similar cu alte medicamente care sunt N-acetilate, dozele mari de hidralazină și utilizările pe termen lung ale hidralazinei prezintă un risc ușor de sindrom lupuslike, cu simptome asemănătoare lupusului, cum ar fi o reacție febrilă asemănătoare cu cea observată în lupusul eritematos sistemic (LES) și artrita reumatoidă. Simptomele sindromului lupuslike sunt: artralgie, uneori însoțită de revărsat pleural și pericardic, spleno megaly, stare de rău, scădere în greutate și erupție cutanată. Aceste reacții au fost dependente de doză; reacțiile nu au apărut la pacienții cărora li s-a administrat 50 mg pe zi și au apărut la 5,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat 100 mg pe zi și la 10,4% dintre cei cărora li s-a administrat 200 mg pe zi. Reacțiile asemănătoare lupusului s-au dezvoltat la aproximativ 6 până la 24 de luni după inițierea terapiei cu hidralazină . Reacțiile au fost reversibile, iar când medicamentul a fost oprit sau doza a fost redusă, a avut loc o recuperare completă în câteva săptămâni.

Spre deosebire de LES, reacția de tip lupus indusă de hidralazină este asociată cu anticorpi direcționați împotriva ADN-ului monocatenar (titruri foarte mari), mai degrabă decât cu anticorpi împotriva ADN-ului nativ dublu catenar. O reacție asemănătoare lupusului indusă de hidralazină este, de asemenea, însoțită frecvent de anticorpi care sunt pozitivi pentru histone, dar glomerulonefrita se dezvoltă rar.

Alte reacții adverse la hidralazină includ probleme gastro-intestinale, cum ar fi vărsăturile, greața, diareea și anorexia. Efecte mai puțin frecvente sunt crampele musculare, tremorul și parestezia. Tratamentul cu hidralazină trebuie evitat la pacienții cu leziuni hepatice, deoarece la astfel de pacienți a fost raportată hepatită fulminantă.

Minoxidil

Vasodilatatorul direct minoxidil [12-15] a fost introdus la începutul anilor 1970 pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Mai bine cunoscut pentru comercializarea sa ca restaurator de păr, minoxidilul deschide potasiul sensibil la adenozin trifosfat (ATP) cardio-vascular.

TABLE 26.3 Direct Vasodilators

DRUG	HALF-LIFE	DURATION OF ACTION	INITIAL DOSE	MAINTENANCE DOSE	DOSING FREQUENCY	CLINICAL USE	ADVERSE EFFECTS
Hydralazine	3-7 hours	8-12 hours	10-25 mg	100-200 mg	bid, tid	Pregnancy-associated hypertension Hypertensive emergencies Resistant hypertension	Pseudotolerance angina pectoris flashing, tachycardia, palpitation, headache Lupuslike reaction nausea, vomiting, diarrhea, hepatitis
Minoxidil	3-4 hours	12-72 hours	2.5-5.0 mg	10-40 mg	qd, bid	Severe resistant hypertension with advanced renal disease	Hypertrichosis pericardial effusion

bid, Twice a day; *qd,* once a day; *tid,* three times a day.

canale, care hiperpolarizează membrana musculară netedă și inhibă afluxul de calciu prin canalele de calciu dependente de tensiune. Concentrația de calciu citosolic este astfel redusă, producând relaxarea mușchilor netezi. De asemenea, minoxidilul dilată vasele de rezistență, cu acțiune mică sau deloc asupra patului venos.

Acțiunea vasodilatatoare a minoxidilului este mai puternică și durează mai mult în comparație cu cea a hidralazinei, dar potențialele efecte adverse ale minoxidilului au limitat utilizarea sa clinică la pacienții hipertensivi care sunt refractari la toate celelalte medicamente . Tratamentul hipertensiunii rezistente, în special la pacienții cu boală renală avansată, poate fi o altă opțiune pentru minoxidil, a cărui eficacitate nu depinde de severitatea sau etiologia hipertensiunii sau de starea funcției renale a pacientului. Tratamentul prelungit cu minoxidil poate stabiliza sau îmbunătăți funcția renală după o scădere inițială a ratei de filtrare glomerulară.

Pacienții cu nefroscleroză hipertensivă acută sau cronică au putut întrerupe dializa pe baza controlului susținut al TA pe care l-au obținut cu tratamentul cu minoxidil. Acest efect benefic a fost cauzat în primul rând de controlul eficient al BP al minoxidilului, mai degrabă decât de un efect renoprotector specific al minoxidilului.

De obicei, minoxidilul se administrează atât cu un diuretic, cât și cu un β -blocant, combinat α / β -blocant sau cu un simpatolitic central, deoarece minoxidilul crește tonusul simpatic și provoacă o retenție semnificativă de sodiu. Pentru edemul refractar, poate fi necesară aplicarea unei combinații de diuretice de tip tiazidic și de tip ansă. Tahicardia cauzată de tratamentul cu minoxidil poate agrava ischemia miocardică și, dacă aceasta este de lungă durată , se poate dezvolta hipertrofie ventriculară stângă.

Siguranța minoxidilului în timpul sarcinii nu a fost stabilită, dar minoxidilul este excretat în laptele matern și, prin urmare, nu trebuie utilizat de mamele care alăptează.

Efect antihipertensiv

Minoxidilul pentru hipertensiune arterială este de obicei administrat într-o doză inițială de 2,5 mg până la 5 mg, de 2 ori pe zi sau ocazional o dată pe zi. Deși au fost utilizate doze de până la 100 mg, doza zilnică maximă uzuală este de 50 mg.

Timpul de înjumătățire plasmatică al minoxidilului este de 2,8 până la 4,2 ore, iar legarea proteinelor plasmatice este neglijabilă; absorbția sa orală este de 100%. Minoxidilul este metabolizat extensiv în ficat, de-a lungul a patru căi: glucuronidare (67%), hidroxilare (25%), sulfatare și conversie într-un polar necaracterizat.

compus. Metabolitul sulfatat al minoxidilului este activ din punct de vedere farmacologic și, probabil, reprezintă o mare parte din activitatea medicamentului părinte.

Efecte adverse

Fiind cel mai frecvent efect advers al minoxidilului, hirsutismul este observat la aproape 80% dintre pacienți. Hirsutismul începe cu dezvoltarea părului facial destul de fin, progresând spre păr aspru pe tot corpul. Părul dispare treptat după oprirea tratamentului cu minoxidil.

În primele zile de tratament cu minoxidil, se observă adesea modificări electrocardiografice (ECG); tahicardia ca rezultat al activării simpatice reflexe poate explica aceste modificări ECG, care includ inversarea undei T și deprimarea ST, dar nu sunt asociate cu creșterea enzimei cardiace . La pacienții tratați cu minoxidil cu boală cardiacă ischemică , angina pectorală poate fi agravată. Efuziunile pericardice apar la aproximativ 3% dintre pacienții tratați cu minoxidil, atribuite unei retenții puternice de lichide și sunt cele mai frecvente printre cei cu nefropatie avansată sau care fac dializă.

Referințe

1. Izzo JL, Sica DA, Black HR, Hypertension Primar. *Elementele esențiale ale hipertensiunii arteriale: știința de bază, știința populației și managementul clinic* . a 4-a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Kaplan NM, Victor RG. *Hipertensiunea clinică Kaplan* . a 11-a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. Saxena PR, Bolt GR. Profilele hemodinamice ale vasodilatatoarelor în hipertensiunea experimentală . *Trends Pharmacol Sci* . 1986;7:501-506.
4. Mancia G, Chalmers J, Julius S, et al. *Manual de hipertensiune arterială* . Londra: Churchill Livingstone; 2002.
5. van Zwieten PA. Interacțiuni benefice între cercetarea farmacologică, fiziopatologică și hipertensiune arterială. *J Hipertens* . 1999;17(12 Pt 2):1787-1797.
6. Weber MA. *Medicina hipertensiunii arteriale* . New Jersey: Humana Press; 2001.
7. Sica DA. Agenți antihipertensivi cu acțiune centrală: o actualizare. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2007;9(5):399-405.
8. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Medicamente simpatolitice centrale. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:658-661.
9. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. POISE-2 Anchetatori. Clonidina la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. *N Engl J Med* . 2014;370:1504-1513.
10. Henning M, Rubenson A. Dovezi că acțiunea hipotensivă a metildopei este mediată de acțiunile centrale ale metilnoradrenalinei. *J Pharm Pharmacol* . 1971;23:407-411.
11. Freis ED. Hidralazina în hipertensiune arterială. *Sunt Inima* J. 1964;67:133-134.
12. Koch-Weser J. Medicamente vasodilatatoare în tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1974;133:1017-1027.
13. Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM. Vasodilatatoare cu acțiune directă. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:690-692.
14. Pettinger WA. Minoxidil și tratamentul hipertensiunii severe. *N Engl J Med* . 1980;303(16):922-926.
15. Sica DA. Minoxidil: un vasodilatator subutilizat pentru hipertensiune arterială rezistentă sau severă. *J Clin Hypertens* . 2004;6:283-287.

27 Utilizarea terapiilor combinate

Hala Yamout și George L. Bakris



Boala de inimă este principala cauză de deces în Statele Unite, iar hipertensiunea arterială este un factor de risc important pentru boala cardiovasculă (CV). [1] Afectând până la 30% din populație, când hipertensiunea arterială este bine controlată reduce riscul de evenimente CV și deces. [2-5] Este cunoscută importanța scăderii tensiunii arteriale (TA) pentru a reduce rezultatele CV. [6] Reducerea TA la niveluri mult sub 140/90 mm Hg reduce riscul de insuficiență cardiacă cu peste 50%, accident vascular cerebral cu 35% până la 40% și infarct miocardic (IM) cu 20% până la 25%. [3,7]

Toate ghidurile internaționale recomandă ca TA să fie redusă la mai puțin de 140/90 mm Hg pentru a reduce riscul de evenimente CV. Cel mai recent raport al grupului de experți, cunoscut sub numele de orientări ale Comitetului Național Comun (JNC 8), recomandă un obiectiv TA mai mic de 150/90 mm Hg la cei peste 60 de ani și mai puțin de 140/90 mm Hg la cei mai tineri de 60 de ani, cei cu diabet și/sau boală cronică de rinichi (CKD). [8] În prezent, doar 53% dintre persoanele cu hipertensiune arterială ar îndeplini aceste criterii a [2] pe baza unui obiectiv mai mic de 140/90 mm Hg; pe baza rezultatelor studiilor mai recente, dacă ar fi adoptate, acest procentaj ar fi mai mic. Studiul de intervenție al presiunii arteriale sistolice (SPRINT), publicat recent, cu mai mult de o treime dintre pacienți cu vârsta peste 60 de ani, cu 28% peste 75 de ani, a demonstrat o reducere substanțială a insuficienței cardiace, precum și a mortalității de toate cauzele în rândul celor randomizați la o TA sub 120 mm Hg sis tolic, folosind un dispozitiv oscilometric automat. Acești pacienți nu au avut antecedente de accident vascular cerebral sau diabet. [4]

Având în vedere dificultatea de a atinge obiectivul TA cu un singur medicament , chiar și în condiții controlate în studiile clinice în care două sau mai multe medicamente sunt necesare în mai mult de 50%, utilizarea combinațiilor de comprimate unice în populația generală este obligatorie (Fig. 27.1). Conceptul de terapie combinată inițială nu este nou, deoarece unul dintre primele studii clinice mari publicate la sfârșitul anilor 1960, Studiul Cooperativ al Afacerilor Veteranelor, a arătat o morbiditate redusă cu un control îmbunătățit al TA folosind combinații de terapie triplă. [9,10]

RAȚIUNE PENTRU TERAPIA INIȚIALĂ COMBINATĂ

Istorie

Utilizarea terapiilor combinate a început în anii 1950, când au fost introduse pastilele care conțin rezerpină. [11] Aceasta a fost apoi urmată de disponibilitatea mai multor alte formulări în anii 1960 și 1970 care conțineau diuretice tiazidice, inclusiv pilula cu triplă combinație de hidralazină și hidroclorotiazidă și rezerpină, precum și în combinație cu diuretice care economisesc potasiu, beta-blocante și clonidină. [12,13] În anii 1980, tiazidele au fost combinate cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), iar în anii 1990, a fost aprobată o combinație de inhibitor ACE și blocant al canalelor de calciu (CCB) (Fig. 27.2). [11,13] Deși terapia combinată de scădere a TA a fost disponibilă și s-a dovedit că reduce TA și mortalitatea în studiile clinice, controlul TA cu management treptat a fost susținut de ghidurile timpurii. [14]

Primul raport care favorizează terapia combinată ca abordare inițială a fost văzut în 1997 de panelul JNC VI. [15] De la acest raport, este clar că utilizarea inițială a terapiei combinate cu o singură pilulă este superioară unei abordări treptate în controlul hipertensiunii arteriale , cu 12% mai mulți pacienți la TA țintă. [16] Mai mult, utilizarea terapiei combinate îmbunătățește controlul TA cu mai puține evenimente adverse în comparație cu dublarea dozei unei singure pastile. Adăugarea unui agent antihipertensiv dintr-o clasă diferită este de cinci ori mai eficientă în îmbunătățirea controlului TA decât dublarea dozei unui singur medicament [17] (Fig. 27.3) . Îmbunătățirea controlului TA apare atunci când chiar și jumătate din doza de medicamente individuale sunt utilizate într-o pilulă combinată, comparativ cu dozele complete din fiecare ca monoterapie. [18]

Filosofia și fiziologia terapiei combinate

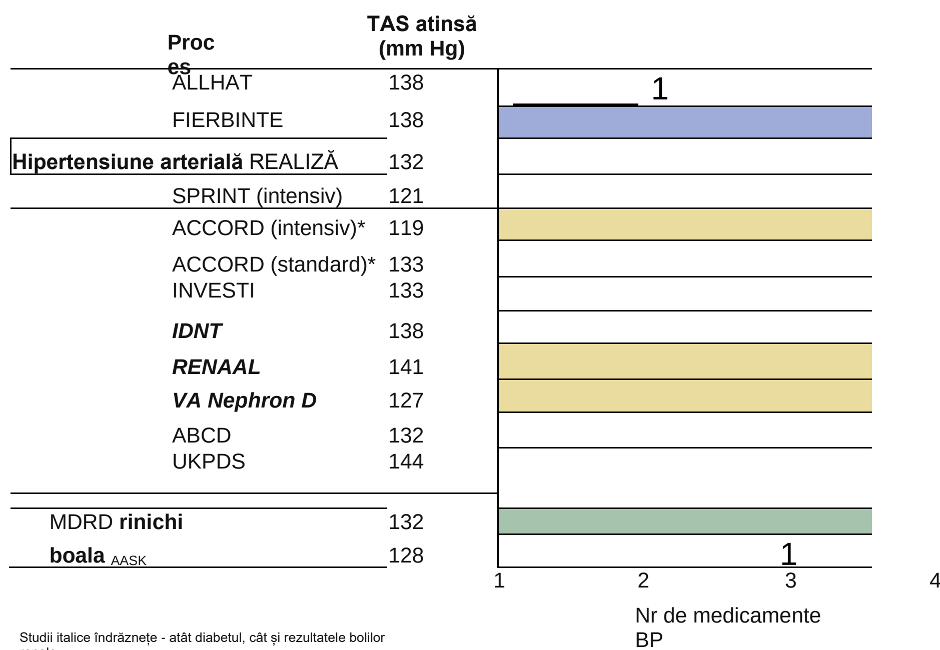
Există mai multe motive pentru care medicamentele BP utilizate în - combinație ar permite o mai bună gestionare a hipertensiunii. [13,19] În primul rând, există mai multe sisteme care reglează TA și includ sistemul nervos simpatic (SNS), sistemul renină-angiotensină (RAS) și modulatorii de volum din rinichi și inimă, cum ar fi peptidele natriuretice. [19] Este dificil de determinat cu certitudine care sistem este dominant la un anumit pacient, iar utilizarea diferitelor clase de medicamente va crește șansa de a controla TA mai rapid și mai eficient. [11] Mai mult, o doză crescută dintr-un singur agent este mai puțin probabil să obțină controlul TA decât adăugarea de doze mai mici de un al doilea agent.

Un alt motiv pentru utilizarea terapiei combinate este dezactivarea mecanismelor de contrareglare ale organismului cu un anumit agent, adică diureticele utilizate singure pot duce la scăderea volumului relativ și pot activa RAS și, într-o măsură mai mică, SNS. [11,13] Utilizarea agenților care blochează aceste sisteme, cum ar fi inhibitorii ECA sau beta-blocantele, contracarează răspunsul organismului la diuretice și sunt complementare acțiunii diuretice la BP scăzut. Utilizarea vasodilatatoarelor precum hidralazina și minoxidilul provoacă o activare contrareglatoare a RAS și SNS, precum și creșterea retenției de sodiu. Prin urmare, acestea sunt obligate să fie utilizate cu un beta-blocant și diuretic, făcând ca utilizarea antagoniștilor acestor sisteme să fie aditivă. [11,13]

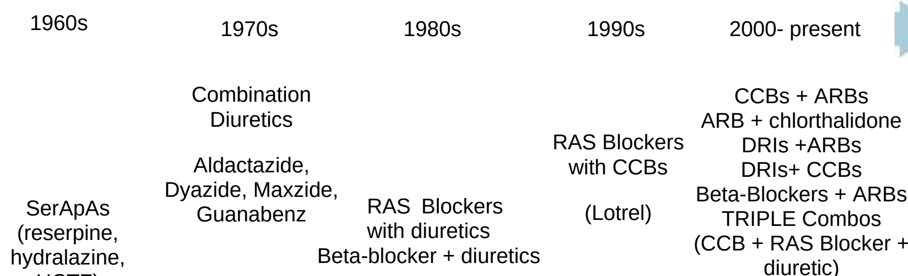
ADEREREA LA MEDICAMENT

Există multe motive pentru care doar aproximativ 50% dintre pacienții hipertensivi au TA la obiectiv, în ciuda disponibilității multiplelor terapii. Două dintre cele mai proeminente sunt aderarea slabă la regimurile de medicamente de către pacient și inerția terapeutică din partea medicilor.

Respectarea medicamentelor este o problemă majoră în gestionarea hipertensiunii . Screeningul de urină pentru medicamente și metaboliții acestora la cei considerați a avea hipertensiune arterială rezistentă, luând aproximativ șase medicamente pe zi, a arătat că aproximativ 53% nu au fost aderenți la terapie. [20] Dintre aceștia, 30% au fost complet neaderente și 70% au fost parțial aderenți, 82% dintre aceștia din urmă luând mai puțin de 50% din regimul prescris. [20] Acest lucru nu a fost dependent de tipul de medicamente antihipertensive.



SMOCHIN. 27.1 Medicamente necesare pentru a realiza controlul tensiunii arteriale în studiile clinice.



SMOCHIN. 27.2 Istoricul și evoluția terapiei combinate antihipertensive cu o singură pilulă.

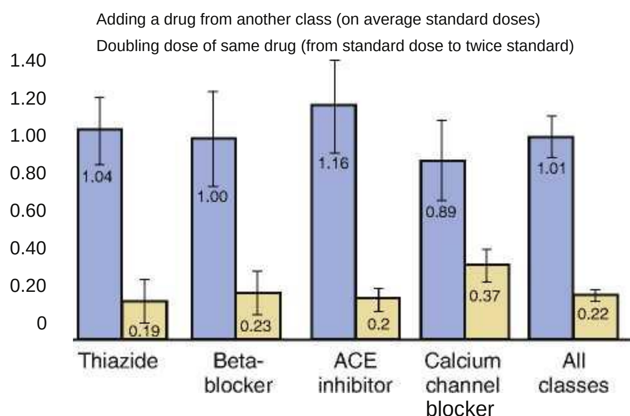


FIG. 27.3 Comparison of observed versus expected effects of a single pill combination versus doubling the dose of an antihypertensive medication. *(From Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials.* Am J Med. *2009;122:290-300.)*

Dovezile pentru utilizarea inițială a combinațiilor antihipertensive cu un singur pastile asupra rezultatelor sunt clare. În plus față de studiile VA mai vechi deja menționate, studiul Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) este cel mai recent studiu de mortalitate CV, randomizat la două combinații diferite de comprimate unice pentru scăderea tensiunii arteriale. [16] În acest proces, 32% au necesitat altul
medicament în plus față de terapia combinată dublă cu o singură pilulă randomizată inițial. [21] Studiul ALLHAT (Antihipertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) a demonstrat că aproape jumătate dintre pacienți au luat mai multe medicamente până

la cinci ani. [22] În Studiul Internațional Verapamil-Trandolapril (INVEST), majoritatea (>80%) dintre pacienți au avut nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a atinge obiectivul [23.] iar în studiul African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK), au fost necesare în medie trei sau mai mulți agenți antihipertensivi pentru grupul de control strâns al TA care necesita o presiune arterială medie mai mică de 92 mm Hg [24] (Fig. 27.1) .

Este evident că terapia combinată cu o singură pilulă îmbunătățește aderența prin reducerea numărului absolut de pastile și a frecvenței acestora. Cu cât trebuie luat mai des un medicament, cu atât este mai mică probabilitatea ca acesta să fie luat, aderența scăzând și de la 77% la 55% dacă se iau patru medicamente în comparație cu unul. [25] Chiar și atunci când aceleași două medicamente sunt administrate ca pastile individuale, ratele de aderență la terapia combinată sunt semnificativ mai mari [26] (Fig. 27.4) și poate reduce neaderența cu până la 24%. [24,27]

INERȚIE TERAPEUTICĂ

Inerția terapeutică sau inacțiunea medicului în fața unei TA care este peste țintă, este un alt motiv major pentru care hipertensiunea rămâne prost controlată. Peste 7200 de pacienți studiați au demonstrat că medicii au făcut doar modificări ale medicamentelor

Study	Risk Ratio (95% CI)	% Weight
Su WJ et al	0.89 (0.51,1.57)	0.6
Geiter LJ et al	0.88 (0.55,1.42)	1.1
Eron JJ et al	0.78 (0.55,1.11)	1.5
Taylor AA et al	0.74 (0.67,0.81)	25.3
Dezii CM et al	0.74 (0.65,0.84)	12.9
NDC Dataset	0.81 (0.77,0.86)	43.2
Dezii CM et al	0.71 (0.62,0.80)	11.7
Melikian C et al	0.50 (0.35,0.71)	3.1
Melikian C et al	0.47 (0.22,1.01)	0.6
Overall (95% CI)	0.76 (0.73,0.79)	

0.1 — Risk Ratio — 10

FIG. 27.4 Adherence with single pill combinations compared with free-drug combinations. *(From Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis.* Am J Med. *2007;120:713-719.)*

în 13,1% dintre vizitele în care TA a fost peste obiectivul indicativ, deși studii mai recente arată că acest lucru s-a îmbunătățit. [28,29] Se știe că această inacțiune a medicilor are un efect semnificativ asupra gradului de control al TA și reprezintă aproape 20% din variația controlului. [28] Se estimează că, dacă s-ar face modificări de medicație în 30% din vizite, proporția de pacienți care ating ținta TA ar crește de la 45,1% la 65,9%. [28] Unul dintre motivele majore pentru care inerția medicului este o problemă, este percepția medicilor că un pacient necontrolat este de fapt la obiectivul țintă. [29]

EFECTE ADVERSE

În mod paradoxal, unul dintre motivele majore predate pentru a evita medicamentele combinate este potențialul de evenimente adverse. Acest lucru este antitetic tuturor datelor publicate. Toate combinațiile de comprimate disponibile și aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite (FDA) au demonstrat o eficacitate suplimentară de scădere a TA cu mai puține evenimente adverse în comparație cu componentele individuale cu doze mai mari ale combinației. Exemple de combinații care evită reacțiile adverse includ un diuretic tiazidic cu un diuretic care economisește potasiul pentru a evita hipokaliemia. [30] Inhibitorii ECA induc vasodilatația care reduce incidența edemului periferic cauzat de vasodilatația arterială a CCB. [31] De asemenea, blocanții RAS devin mai eficienți pentru scăderea TA atunci când sunt utilizați cu diuretice asemănătoare tiazidice și, prin urmare, există multe astfel de combinații. Tolerabilitatea se îmbunătățește, de asemenea, deoarece terapia combinată permite utilizarea unor doze mai mici de medicamente individuale, iar utilizarea unei jumătăți de doză standard de medicament va reduce doar eficacitatea de scădere a TA cu 20%, dar va reduce și riscul de evenimente adverse. [32]

COMBINAȚII DISPONIBILE DE PILULĂ SINGURĂ

După cum sa discutat, există o rațiune cheie pentru combinarea anumitor clase de agenți antihipertensivi pentru a reduce TA (Fig. 27.5) . [33] Mai multe combinații de medicamente antihipertensive sunt aprobate de FDA și de alte autorități din întreaga lume (Tabelul 27.1) .

Blocante ale sistemului renină-angiotensină cu blocante ale canalelor de calciu

Au fost studiate combinații de comprimate unice de CCB cu blocanți RAS, cum ar fi inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină (ARA) și inhibitorii direcți ai reninei. Combinații de RAS

Diuretics
β-blockers
AT_1-receptor blockers
α_1-blockers
Calcium antagonists
ACE inhibitors

SMOCHIN. 27.5 Modificarea Societății Europene de Hipertensiune Ilustrare a diferitelor combinații de clase de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale. Liniile negre continue demonstrează efecte aditive asupra scăderii tensiunii arteriale (TA); liniile portocalii demonstrează o reducere bazată pe rezultat fie a evenimentelor cardiovasculare, fie a progresiei bolii renale. Liniile punctate indică nici un efect aditiv asupra scăderii TA sau beneficii în studiile de rezultat. Rețineți că inhibitorii de renină plus diureticele sau blocanții receptorilor de angiotensină au o reducere aditivă a TA, dar nu există date despre rezultat. *(De la Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertensive.* Blood Press. *2014;23:3-16.)*

blocantele fie cu diuretice tiazidice, fie cu CCB sunt terapia preferată conform Raportului Grupului de Consens al Societății Americane de Hipertensiune, având în vedere că astfel de combinații reduc mortalitatea cu mai puține evenimente adverse. [19]

Blocanții RAS reduc activarea indusă de CCB a sistemelor RAS și SNS care sunt cauzate de efectul vasodilatator al CCB. [11] Odată cu activarea sistemului RAS de către CCB, efectul antihipertensiv al blocanților RAS este amplificat. [11] Utilizarea inhibitorilor ECA reduce, de asemenea, edemul periferic cauzat de CCB [31] și, atunci când este utilizat în combinație cu un CCB nondihidropiridină (adică, diltiazem sau verapamil), există un efect sinergic asupra reducerii albuminuriei. [34]

Combinația de inhibitori ACE și CCB a fost stabilită a fi superioară în reducerea TA în comparație cu monoterapiile sale individuale. [35] Studiul ACOMPLISH a fost primul studiu care a studiat două combinații diferite de comprimate unice privind evoluția CV și renală. Inhibitorul ECA (benazepril) a fost utilizat în asociere cu un CCB (amlodipină) sau hidroclorotiazidă (diuretic tiazidic) la pacienții hipertensivi cu risc CV crescut. În ciuda BP obținute similare, studiul a fost încheiat devreme din cauza unei diferențe mari în obiectivul primar al evenimentelor CV care favorizează combinația inhibitor ACE/CCB (9,6%

TABLE 27.1 American Society of Hypertension Evidenced-Based Fixed-Dose Antihypertensive Combinations

Preferred	ACE inhibitor/diuretic[a] ARB/diuretic[a] ACE inhibitor/CCB[a] ARB/CCB[a]
Acceptable	Beta-blocker/diuretic[a] CCB (dihydropyridine)/β-blocker CCB/diuretic Renin inhibitor/diuretic[a] Renin inhibitor/ARB[a] Thiazide diuretics/K+ sparing diuretics[a]
Less Effective	ACE inhibitor/ARB ACE inhibitor/β-blocker ARB/β-blocker CCB (nondihydropyridine)/β-blocker Centrally acting agent/β-blocker

[a]SPC available in the United States.

(From Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens. *2010;4:90-98.)*

ACE, Angiotensin-converting enzyme; *ARB,* angiotensin receptor blocker; *CCB,* calcium channel blocker.

față de 11,8%, respectiv). [21] Studii ulterioare au arătat că pacienții cu boală coronariană cunoscută la momentul inițial au avut, de asemenea, evenimente CV semnificativ reduse la combinația inhibitor ECA/CCB. [36]

Efectul acestor combinații asupra progresiei CKD, un obiectiv secundar prespecificat în ACCOMPLISH, a demonstrat mai puține evenimente CKD (dublarea creatininei sau boala renală în stadiu terminal) cu o scădere mai lentă a ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR) în grupul benazepril/amlodipină. [37]

Multe studii au evaluat capacitatea de scădere a TA a diferitelor -combinații și toate au arătat beneficii adiționale. Au fost studiate ARB (valsartan) și un CCB (amlodipină). Diverse doze de amlodipină plus valsartan au fost comparate cu monoterapia și placebo la cei cu TA diastolică de 95 până la 110 mm Hg. [38] Utilizarea pilulei combinate a dus la o reducere mai mare a presiunii sistolice și diastolice față de monoterapie. Incidența edemului a fost mai mică la cei aflați sub terapie combinată. [38]

Combinația de aliskiren cu amlodipină CCB a fost, de asemenea, comparată cu monoterapiile cu componente individuale . Grupul de combinație a avut BP semnificativ mai scăzute chiar și atunci când a fost utilizat la jumătate de doză [39,40] ; cu toate acestea, alte studii au arătat că terapia combinată cu jumătate de doză este echivalentă cu doza completă de amlodipină. [40]

INHIBITORI AE ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI SAU BLOCANTE A RECEPTORILOR DE ANGIOTENSINĂ CU DIURETICE

Efectele aditive de scădere a tensiunii arteriale ale unui inhibitor ECA sau ARA cu un diuretic tiazidic sunt bine cunoscute. Eficacitatea combinației provine din mecanismele lor complementare de acțiune, deoarece utilizarea unui diuretic activează sistemul RAS prin depleția volumului intravascular. [19] Combinația cu blocarea RAS este, de asemenea, utilă, deoarece reduce riscul de hipokaliemie ca efect advers al tiazidei. [41,42]

Mai multe studii au arătat o reducere semnificativ mai mare a TA la cei tratați cu inhibitori ai ECA sau BRA combinați cu un diuretic tiazidic sau asemănător tiazidei (clortalidonă sau indapamidă) în comparație cu monoterapie. [41,43,44] Mai multe studii arată, de asemenea, beneficiile acestor combinații, care includ studiul de protecție cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent (PROGRESS). Un tratament antihipertensiv pe bază de perindopril a fost comparat cu placebo la cei care au avut antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, [45] cu inhibitorul ECA adăugat la indapamidă dacă controlul strict al TA a fost

necesare. Grupul cu inhibitori ai ECA/diuretic a fost comparat cu placebo pentru a determina efectul asupra accidentului vascular cerebral letal și nefatal. Studiul a evidențiat o incidență redusă a accidentului vascular cerebral în grupul cu combinație comparativ cu placebo (10% față de 14%, respectiv), în timp ce monoterapia cu perindopril nu a fost diferită de placebo. [45]

În studiul Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), pacienții cu vârsta de 80 de ani și peste au fost randomizați pentru a controla tensiunea arterială mai mică de 150/80 mm Hg utilizând indapamidă, cu adăugarea de perindopril, dacă este necesar, pentru a evalua efectul asupra accidentului vascular cerebral letal și nefatal. Studiul a fost oprit devreme din cauza unei diferențe mari de rezultat între cele două grupuri care favorizează grupul de tratament. [46] Este de remarcat faptul că acest studiu a arătat, de asemenea, că majoritatea grupurilor au avut nevoie de mai mult de două medicamente pentru a atinge obiectivul. [46]

BLOCAREA SISTEMULUI COMBINAT RENINA-ANGIOTENSINĂ

Inhibitori direcți ai reninei cu blocanți ai receptorilor de angiotensină

Similar cu combinațiile inhibitori ECA/ARA, aliskirenul, un inhibitor direct al reninei, a fost testat în combinație cu un agent de blocare a RAS. De asemenea, studiile privind rezultatele nu au reușit să arate beneficii și să sugereze rău. Studiul Valsartan Aliskiren Hypertension Diabetes (VIvID) a fost efectuat înainte de un studiu privind rezultatele pentru a testa eficacitatea antihipertensivă a combinației de aliskiren plus valsartan în comparație cu monoterapia cu valsartan. Pacienții studiați, totuși, aveau diabet și hipertensiune arterială și funcție renală bună, cu o RFGe inițială medie de peste 80 ml/min/1,73 $^{m\,2}$. Cei care au luat pilula combinată în comparație cu monoterapie au avut o TA semnificativ mai scăzută atât la măsurarea TA de birou, cât și la cea ambulatorie la 8 săptămâni. [47] Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește efectele adverse între grupuri. În schimb, studiul Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE) a evaluat combinația de aliskiren cu un blocant RAS pe un obiectiv primar constând din obiective combinate CV și renale la pacienții diabetici cu boală CV, CKD sau ambele cu un eGFR mediu la vârsta de patruzeci de ani. Studiul a fost oprit prematur din cauza unui risc semnificativ mai mare de evenimente adverse și a lipsei de reducere a obiectivului primar în rândul celor care iau aliskiren în asociere cu un alt blocant RAS. [48]

Diuretice care economisesc potasiu cu diuretice

Diureticele sunt discutate pe larg în capitolul 22 despre diuretice. Combinația dintre un diuretic tiazidic cu un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amilorida sau spironolactona, a fost studiată, având în vedere că aceasta din urmă ar reduce pierderea de potasiu și magneziu asociată cu terapia tiazidă. [49] O reducere semnificativă a riscului de stop cardiac a fost observată în rândul celor care au primit o combinație tiazidă și diuretic economisitor de potasiu și nu la cei care au luat suplimente de potasiu. [49]

Utilizarea amiloridei în asociere cu hidroclorotiazidă în comparație cu monoterapia a arătat un control semnificativ mai bun al TA în comparație cu hidroclorotiazida în monoterapie. [50] Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea și morbiditatea CV la pacienții cu risc ridicat atunci când această combinație a fost comparată cu CCB. [51]

Beta-blocante cu diuretice

Asocierea unui beta-blocant cu diuretice tiazidice este foarte eficientă [19] deoarece beta-blocantele atenuează activarea sistemului RAS cauzată de diuretice, iar diureticele reduc retenția de sodiu indusă de beta-blocante. [11] Acest lucru ar evita, de asemenea, creșterea dozei de diuretice tiazidice, deoarece dozele de până la 50 mg de hidroclorotiazidă și 25 mg.

de clortalidonă va crește semnificativ evenimentele adverse și va reduce doar minim tensiunea arterială (vezi capitolul 22). S-a demonstrat că combinația acestor doi agenți reduce BP mai mult decât componentele sale individuale. [52]

Efectul acestei combinații asupra rezultatelor a fost studiat în The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), care a comparat eficacitatea unei combinații beta-blocant/tiazidă cu CCB/inhibitor ACE în reducerea IM nefatal și a bolii coronariene. La pacienții cu factori de risc CV multipli, participanții au fost randomizați la o terapie bazată pe CCB cu amlodipină, cu adăugarea de perindopril, față de atenolol beta-blocant adăugând bendroflumetiazid după cum a fost necesar. [53] Studiul a fost oprit devreme din cauza favorizării grupului de inhibitori CCB/ACE la obiectivul principal, în comparație cu terapia pe bază de beta-blocante. Tensiunea arterială în grupul CCB a fost mai scăzută pe parcursul -studiului comparativ cu grupul cu beta-blocante.

Terapie combinată cu o singură pilulă triplă

În plus față de o singură pastilă cu două medicamente, există combinații cu triplă terapie. Beneficiile terapiei duale, inclusiv creșterea aderenței, au fost demonstrate și cu terapia triplă. [54,55]

Utilizarea terapiei triple combinate este disponibilă din 1966 și constă în rezerpină, hidroclorotiazidă și hidralazină [13] în Studiul Cooperativ al Afacerilor Veteranilor. [9,10,56] De atunci, au fost introduse mai multe terapii combinate triple, dintre care multe constau într-un blocant RAS, CCB și diuretic tiazidic. [56]

Deși nu există date despre rezultat, există studii ample de TA cu terapie triplă cu o singură pilulă. O combinație de terapie triplă cu o singură pilulă a fost testată în studiul Terapia triplă cu Olmesartan Medoxomil, Amlodipină și Hidroclorotiazidă la Pacienții Hipertensivi (TRINITY). [57] O singură pilulă care conținea combinația de olmesartan 40 mg, amlodipină 10 mg și hidroclorotiazidă 25 mg a fost comparată cu combinații de comprimate unice ale componentelor sale duale la cei cu o TA de 140/90 sau mai mare mm Hg în timpul tratamentului sau 160/90 sau mai puțin mm Hg în afara tratamentului . Terapia triplă combinată a redus semnificativ atât TA sistolică, cât și diastolică, comparativ cu terapia duală. Această observație a fost confirmată de monitorizarea ambulatorie a TA de 24 de ore. [58]

combinația de amlodipină cu valsartan și hidroclorotiazidă în comparație cu componentele sale duale. La mai mult de 4000 de pacienți cu o linie de tensiune inițială de 145/100 mm Hg sau mai mare, a existat o reducere mai mare a TA observată la cei sub terapie triplă, în comparație cu terapia duală. [59] Numărul de pacienți care au atins obiectivul sanguin de mai puțin de 140/90 mm Hg a fost mai mare în grupul cu triplă terapie (70,8% față de 44,8%, 48,3% și 54,1% în grupul amlodipină/hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă și, respectiv, amlodipină/val). Acest lucru a fost confirmat și de monitorizarea ambulatorie a TA 24 de ore. [60] Frecvența evenimentelor adverse a fost similară între grupuri. Scăderea semnificativă a TA în grupul cu triplă terapie a fost evidentă până în a treia săptămână a studiului, unde până la 75% din efectul general de scădere a TA al tratamentului a fost deja observat. [61]

De asemenea, sa constatat că pilula triplă combinată de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă reduce TA globală mai mult decât componentele sale duale. [62] La cei cu hipertensiune arterială severă de bază, definită ca o TA sistolică de 180 mm Hg sau mai mare, TA a fost redusă cu până la 49,5/22,5 mm Hg. Semnificativ mai mulți pacienți din grupul cu terapie triplă au atins, de asemenea, un obiectiv de control al TA în comparație cu grupurile cu terapie duală. Acest lucru a fost confirmat și de monitorizarea ambulatorie a TA de 24 de ore. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența evenimentelor adverse.

COMBINAȚII NEAPROBATE

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei

Pe baza datelor disponibile din multiple studii privind rezultatele CV, este clar că combinațiile de inhibitori ai ECA cu BRA nu trebuie utilizate pentru scăderea TA. Motivele pentru aceasta sunt în mod clar pentru că nu au efecte aditive de scădere a TA și au arătat în mod uniform o mortalitate și morbiditate mai ridicate în studiile de rezultat. Prin urmare, este oferită doar o scurtă trecere în revistă. Există două studii care au examinat această combinație în ceea ce privește rezultatele, The Ongoing Telmisartan Alone și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) și Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D). ONTARGET a evaluat BRA, telmisartan în comparație cu un inhibitor ECA (ramipril) sau combinația celor doi agenți pentru a preveni evenimentele CV la pacienții cu risc ridicat. A constatat că nu a existat nicio diferență între cei doi agenți în ceea ce privește rezultatul primar, în timp ce grupul combinat a avut un risc mai mare de evenimente adverse fără beneficii crescute. [63] VA NEPHRON-D a evaluat ARB losartanul singur sau în combinație cu inhibitor al ECA (lisinopril) asupra rezultatelor renale în nefropatia diabetică. Studiul a fost oprit devreme din cauza unei rate semnificativ mai mari de evenimente adverse (hiperkaliemie, leziune renală acută) în grupul combinat. [64]

Blocante ale sistemului renină-angiotensină cu beta-blocante

Combinația dintre un blocant RAS și un beta-blocant nu este eficientă pentru scăderea TA ca alte terapii combinate posibile, având în vedere similitudinea în modul lor de acțiune; adică beta-blocantele inhibă renina ca mecanism de reducere a TA. [19] Deși o analiză post-hoc a efectului glicemic în diabetul zaharat: studiul Carvedilol-metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI), a arătat că aproape 40% dintre cei cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2 pot obține control atunci când adaugă carvedilol la un inhibitori ECA sau ARA, [65] un proces prospectiv. Efectul combinării carvedilolului cu eliberare prelungită și lisinoprilului în hipertensiune arterială (COSMOS) folosind modificarea monitorizării ambulatorie a TA pe 24 de ore ca obiectiv principal, nu a reușit să evidențieze nicio aditivitate a carvedilolului față de lisinopril asupra reducerii TA. [66]

O posibilă excepție de la această regulă cu privire la scăderea TA cu RAS și beta-blocante poate fi nebivololul, un beta-blocant care stimulează oxidul nitric (NO) și este vasodilatator. Rezultatele unui studiu care a testat combinația de nebivolol plus valsartan ARB în comparație cu monoterapiile lor au arătat că combinația oferă o reducere mai mare a TA cu risc similar de evenimente adverse. [67] Un efect similar a fost observat atunci când nebivo lol a fost utilizat în asociere cu inhibitorul ECA lisinopril în comparație cu monoterapiile, unde mai mulți pacienți și-au atins presiunea țintă în timpul tratamentului combinat. [68] Nu există date privind rezultatele cu această combinație și efectele observate doar la doza cea mai mare de nebivolol.

Diuretice cu blocante ale canalelor de calciu

Combinația dintre CCB și diuretice nu este probabil să fie la fel de eficientă ca alte combinații. O comparație directă a clortalidonei plus nifedipină în combinație cu agenții individuali nu a scăzut semnificativ TA în comparație cu nifedipină în monoterapie, dar combinația a fost mai bună decât clortalidona. [69] În plus, un studiu separat care a examinat efectele nitrendipinei plus hidroclorotiazidei asupra oricărei componente a arătat că combinația a produs o scădere mai bună a TA decât oricare dintre ele singure. [70] Nu există studii care să evalueze acest rezultat și, din cauza riscului de hipokaliemie, nu este o combinație preferată.

Blocante ale canalelor de calciu cu beta-blocante

Deși această combinație unică de pastile este aprobată în anumite părți ale lumii, nu este disponibilă în Statele Unite. Combinația de CCB, în special CCB dihidropiridină, și beta-blocante ar oferi o scădere aditivă a TA, având în vedere mecanismele lor de acțiune respective. CCB pot diminua vasoconstricția α -adrenergică cauzată de beta-blocante, în timp ce beta-blocantele pot reduce activarea SNS cauzată de dihidropiridine. [71] Combinația de felodipină și metoprolol scade semnificativ TA în comparație cu monoterapie, [71] cu cea mai mică doză combinată aproape la fel de eficientă ca cea mai mare doză de monoterapie. [72]

CCB nondihidropiridină nu trebuie, în general, să fie utilizate cu beta-blocante, deoarece pot afecta atât ritmul cardiac, cât și conducerea atrioventriculară, provocând posibil bradicardie severă. [19] Cu toate acestea, în stările hiperadrenergice cu puls ridicat, astfel de combinații sunt utile.

CONCLUZIE

Având în vedere incidența tot mai mare a hipertensiunii rezistente și ratele de control al TA cu puțin peste nivelul de 50% în Statele Unite, este nevoie de o utilizare mai eficientă a unui regim antihipertensiv. În mod clar, s-a demonstrat că utilizarea combinațiilor cu un singur pastilă este asociată cu o tolerabilitate mai bună și mai puține efecte secundare, precum și cu rezultate mai bune în comparație cu comprimatele multiple pentru monoterapie. Astfel, terapia combinată cu o singură pilulă pentru scăderea TA ar trebui să fie preferată printre cei care necesită două sau mai multe medicamente pentru scăderea TA și toți cei care au o TA de 160/100 sau mai mare mm Hg conform ghidurilor. Au fost studiate multe combinații cu rezultate variate privind eficacitatea și tolerabilitatea, precum și rezultatele CV. Regimul cel mai potrivit pentru pacienți ar trebui să fie individualizat în continuare pentru cazurile lor particulare, dar ar trebui să îmbunătățească tolerabilitatea și capacitatea de a lua medicamente pentru a le reduce TA și riscul de boală CV și rețineți că combinațiile de blocant CCB/RAS și blocant RAS/diuretic au cea mai mare parte a dovezilor care susțin utilizarea lor.

Referințe

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Actualizarea statisticilor privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral-2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2016;133:e38-60.
2. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Prevalența și controlul hipertensiunii în rândul adulților: Statele Unite, 2011-2014. *Rezumat de date NCHS* . 2015;220:1-8.
3. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Efectele inhibitorilor ECA, antagoniștilor de calciu și ale altor medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. *Lancet* . 2000;356:1955-1964.
4. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK și colab. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Comparație randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții mai în vârstă cu hipertensiune sistolica izolată . Anchetatorii studiului pentru hipertensiunea sistolica din Europa (Syst-Eur). *Lancet* . 1997;350:757-764.
6. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Terapia inițială combinată reduce riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții hipertensivi: un studiu de cohortă potrivit. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:309-318.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2572.
8. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
9. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. II. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mm Hg. *JAMA* . 1970;213:1143-1152.
10. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 115 până la 129 mm Hg. *JAMA* . 1967;202:1028-1034.
11. Sica DA. Motivul pentru combinații cu doze fixe în tratamentul hipertensiunii arteriale: ciclul se repetă. *Droguri* . 2002;62:443-462.
12. Sica D, Gradman AH, Lederballe O, Kolloch RE, Zhang J, Keefe DL. Siguranța și tolerabilitatea pe termen lung a inhibitorului direct de renină oral aliskiren cu hidroclorotiazidă suplimentară opțională la pacienții cu hipertensiune arterială: un studiu randomizat, deschis, grup paralel, multicentric , cu o fază de extindere. *Clin Drug Investig* . 2011;31:825-837.
13. Epstein M, Bakris G. Abordări mai noi ale terapiei antihipertensive. Utilizarea terapiei combinate cu doze fixe. *Arch Intern Med* . 1996;156:1969-1978.
14. HR negru. Terapie combinată triplă cu doză fixă: înapoi în trecut. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:19-22.
15. Al șaselea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1997;157:2413-2446.
16. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SA, Feagan BG. O abordare simplificată a tratamentului hipertensiunii arteriale necomplicate: un studiu randomizat, controlat în grup. *Hipertensiune arterială* . 2009;53:646-653.
17. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Terapia combinată versus monoterapie în reducerea tensiunii arteriale: meta-analiză pe 11.000 de participanți din 42 de studii. *Am J Med* . 2009;122:290-300.
18. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Efectul monoterapiei antihipertensive și al terapiei combinate asupra distensibilității arteriale și a masei ventriculare stângi. *Sunt J hipertens* . 2004;17:37-42.
19. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Terapia combinată în hipertensiune arterială. *J Am Soc Hypertens* . 2010;4:90-98.
20. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Hipertensiune arterială rezistentă? Evaluarea aderenței prin analiză toxicologică a urinei. *J Hipertens* . 2013;31:766-774.
21. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotia zidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. *N Engl J Med* . 2008;359:2417-2428.
22. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). *JAMA* . 2002;288:2981-2997.
23. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. Un antagonist de calciu vs o strategie de tratament al hipertensiunii arteriale non-antagonist de calciu pentru pacienții cu boală coronariană. Studiul internațional Verapamil-Trandolapril (INVEST): un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2003;290:2805-2816.
24. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. Efectul scăderii tensiunii arteriale și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: rezultate din studiul AASK. *JAMA* . 2002;288:2421-2431.
25. Fung V, Huang J, Brand R, Newhouse JP, Hsu J. Tratamentul hipertensiunii într-o populație medicală: aderența și controlul tensiunii arteriale sistolice. *Clin Ther* . 2007;29:972-984.
26. Dezii CM. Un studiu retrospectiv al persistenței cu terapia combinată cu un singur comprimat vs. terapia concomitentă cu două comprimate la pacienții cu hipertensiune arterială. *Gestionați îngrijirea* . 2000;9:2-6.
27. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Combinațiile cu doze fixe îmbunătățesc complianța la medicamente: o meta-analiză. *Am J Med* . 2007;120:713-719.
28. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Inerția terapeutică este un impediment pentru atingerea obiectivelor de control al tensiunii arteriale Healthy People 2010. *Hipertensiune arterială* . 2006;47:345-351.
29. Escobar C, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, et al. Evoluția inerției terapiei în mediul de îngrijire primară din Spania în perioada 2002-2010. *J Hipertens* . 2014;32:1138-1145.
30. Ernst ME, Moser M. Utilizarea diureticelor la pacientii cu hipertensiune arteriala. *N Engl J Med* . 2009;361:2153-2164.
31. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Enalapril combinat și felodipină cu eliberare prelungită (ER) pentru hipertensiunea arterială sistemică. Grupul de studiu factorial Enalapril-Felodipine ER. *Am J Cardiol* . 1997;79:431-435.
32. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Valoarea tratamentului combinat cu doze mici cu medicamente care scad tensiunea arterială: analiza a 354 de studii randomizate. *BMJ* . 2003;326:1427.
33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 Ghid de practică ESH/ESC pentru managementul hipertensiunii arteriale. *Presă de sânge* . 2014;23:3-16.
34. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Efecte diferențiale ale subclaselor antagoniste de calciu asupra markerilor de progresie a nefropatiei. *Rinichi Int* . 2004;65:1991-2002.
35. Kuschnir E, Acuna E, Sevilla D, et al. Tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială esențială: amlodipină 5 mg/benazepril 20 mg comparativ cu amlodipină 5 mg, benazepril 20 mg și placebo. *Clin Ther* . 1996;18:1213-1224.
36. Bakris G, Briasoulis A, Dahlof B, et al. Comparația dintre benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă la pacienții cu risc ridicat cu hipertensiune arterială și boală coronariană. *Am J Cardiol* . 2013;112:255-259.
37. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Rezultate renale cu diferite terapii combinate cu doze fixe la pacienții cu hipertensiune arterială cu risc crescut de evenimente cardiovasculare (ACCOMPLISH): o analiză secundară prespecificată a unui studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2010;375:1173-1181.
38. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Două studii multicentrice, de 8 săptămâni, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele care evaluează eficacitatea și tolerabilitatea amlodipinei și valsartanului în asociere și ca monoterapie la pacienții adulți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată. *Clin Ther* . 2007;29:563-580.
39. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, Zhang J, MacDonald TM. Aliskiren și combinația de blocant al canalelor de calciu amlodipină ca strategie de tratament inițială pentru controlul hipertensiunii (ACCELERATE): un studiu randomizat, cu grupuri paralele. *Lancet* . 2011;377:312-320.
40. Drummond W, Munger MA, Rafique EM, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Eficacitatea antihipertensivă a inhibitorului direct al reninei oral aliskiren ca terapie suplimentară la pacienții care nu răspund la monoterapie cu amlodipină. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2007;9:742-750.
41. Pool JL, Glazer R, Weinberger M, Alvarado R, Huang J, Graff A. Comparația terapiei combinate valsartan/hidroclorotiazidă la doze de până la 320/25 mg versus monoterapie: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, urmat de terapie combinată pe termen lung la adulți hipertensivi. *Clin Ther* . 2007;29:61-73.
42. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hidroclorotiazidă versus telmisartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie la pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată: un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele. *Clin Ther* . 2001;23:833-850.
43. Owens P, Kelly L, Nallen R, Ryan D, Fitzgerald D, O'Brien E. Comparația efectelor antihipertensive și metabolice ale losartanului și losartanului în combinație cu hidroclorotiazidă - un studiu controlat randomizat. *J Hipertens* . 2000;18:339-345.
44. Scholze J, Breitstadt A, Cairns V, et al. Raport scurt: terapia combinată cu ramipril și hidroclorotia zidă în hipertensiune arterială: un studiu clinic de design factorial. Grupul de încercare colaborativ din Germania de Est. *J Hipertens* . 1993;11:217-221.
45. Studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. *Lancet* . 2001;358:1033-1041.
46. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* . 2008;358:1887-1898.
47. Bakris GL, Oparil S, Purkayastha D, Yadao AM, Alessi T, Sowers JR. Studiu randomizat al eficacității și siguranței antihipertensive a combinației aliskiren/valsartan vs valsartan în monoterapie la participanții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2013;15:92-100.
48. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colab. Puncte finale cardiorenale într-un studiu cu aliskiren pentru diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2012;367:2204-2213.
49. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Terapia diuretică pentru hipertensiune arterială și riscul de stop cardiac primar. *N Engl J Med* . 1994;330:1852-1857.
50. Brown MJ, Williams B, Morant SV și colab. Efectul amiloridei, sau al amiloridei plus - hidroclorotiazidă, față de hidroclorotiazidă asupra toleranței la glucoză și tensiunii arteriale (PATHWAY-3): un studiu de fază 4, randomizat, dublu-orb, cu grupe paralele. *Lancet Diabet Endocrinol* . 2016;4:136-147.
51. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, și colab. Morbiditatea și mortalitatea la pacienții randomizați la tratament dublu-orb cu un blocant al canalelor de calciu cu acțiune lungă sau un diuretic în studiul internațional Nifedipine GITS: Intervenția ca obiectiv în tratamentul hipertensiunii (INSIGHT). *Lancet* . 2000;356:366-372.

52. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, et al. Un proiect de studiu multifactorial pentru a evalua terapia combinată în hipertensiune arterială. Tratament cu bisoprolol și hidroclorotiazidă. *Arch Intern Med* . 1994;154:1461-1468.
53. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină care adaugă perindopril după cum este necesar versus atenolol care adaugă bendroflumetiazid după cum este necesar, în Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Brat (ASCOT-BPLA): un studiu multicentric controlat randomizat. *Lancet* . 2005;366:895-906.
54. Panjabi S, Lacey M, Bancroft T, Cao F. Aderența la tratament, rezultatele clinice și economiile terapiei cu trei medicamente la pacienții hipertensivi. *J Am Soc Hypertens* . 2013;7:46-60.
55. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. O comparație de aderență și persistență la medicamente a pacienților hipertensivi tratați cu terapie combinată cu un singur, dublu și triplu pilule. *Curr Med Res Opin* . 2014;30:2415-2422.
56. Gradman AH. Motivația terapiei cu triple combinații pentru gestionarea tensiunii arteriale crescute. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2010;12:869-878.
57. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Terapie triplă cu olmesartan medoxomil, besilat de amlodipină și hidroclorotiazidă la pacienții adulți cu hipertensiune : Studiul multicentric TRINITY, randomizat, dublu-orb, de 12 săptămâni, cu grupuri paralele. *Clin Ther* . 2010;32:1252-1269.
58. Izzo Jr JL, Chrysant SG, Kereiakes DJ și colab. Eficacitatea și siguranța de 24 de ore a terapiei cu triple combinații cu olmesartan, amlodipină și hidroclorotiazidă: substudiul TRINITY privind tensiunea arterială ambulatorie. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:873-880.
59. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Tripla terapie antihipertensivă cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă: un studiu clinic randomizat. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:32-39.
60. Lacourciere Y, Crikelair N, Glazer RD, Yen J, Calhoun DA. Controlul ambulatoriu al tensiunii arteriale 24 de ore cu triplă terapie amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă. *J Hum Hipertens* . 2011;25:615-622.
61. Calhoun DA, Crikelair NA, Yen J, Glazer RD. Terapia triplă combinată cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă în hipertensiunea arterială moderată/severă: analize secundare de evaluare a eficacității și siguranței. *Adv Ther* . 2009;26:1012-1023.
62. Lacourciere Y, Taddei S, Konis G, Fang H, Severin T, Zhang J. Clinica și efectul ambulatoriu de scădere a tensiunii arteriale al combinației de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă: un studiu randomizat controlat activ. *J Hipertens* . 2012;30:2047-2055.
63. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. *N Engl J Med* . 2008;358:1547-1559.
64. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Inhibarea combinată a angiotensinei pentru tratamentul nefropatiei diabetice. *N Engl J Med* . 2013;369:1892-1903.
65. Wright Jr JT, Bakris GL, Bell DS și colab. Scăderea tensiunii arteriale cu beta-blocante în combinație cu alte blocante ale sistemului renină-angiotensină la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2: rezultate din studiul GEMINI. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2007;9:842-849.
66. Bakris GL, Iyengar M, Lukas MA, Ordronneau P, Weber MA. Efectul combinării carvedilolului cu eliberare prelungită și lisinoprilului în hipertensiune arterială: rezultatele studiului COSMOS. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2010;12:678-686.
67. Giles TD, Weber MA, Basile J, et al. Eficacitatea și siguranța nebivololului și valsartanului ca asociere cu doză fixă în hipertensiune arterială: un studiu multicentric, randomizat. *Lancet* . 2014;383:1889-1898.
68. Weber MA, Basile J, Stapff M, Khan B, Zhou D. Efectele tensiunii arteriale ale terapiei combinate cu beta-blocant și inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei în comparație cu agenții individuali: un studiu controlat cu placebo cu nebivolol și lisinopril. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2012;14:588-592.
69. Salvetti A, Magagna A, Innocenti P, et al. Combinația de clortalidonă cu nife dipină nu exercită un efect antihipertensiv aditiv la hipertensivii esențiali: un studiu multicentric încrucișat. *J Cardiovasc Pharmacol* . 1991;17:332-335.
70. Massie BM, Tubau JF, Szlachcic J, Vollmer C. Comparația și aditivitatea nitrendipinei și hidroclorotiazidei în hipertensiunea sistemică. *Am J Cardiol* . 1986;58:16D-19D.
71. Haria M, Plosker GL, Markham A. Felodipină/metoprolol: o revizuire a formulării cu eliberare controlată cu doză fixă în gestionarea hipertensiunii esențiale. *Droguri* . 2000;59:141-157.
72. Frishman WH, Hainer JW, Sugg J. Un studiu factorial al tratamentului combinat al hipertensiunii arteriale cu succinat de metoprolol cu eliberare prelungită și felodipină cu eliberare prelungită. *Sunt J hipertens* . 2006;19:388-395.

269 Device Therapies

Saif Anwaruddin and Deepak L. Bhatt



Hipertensiunea arterială rămâne o entitate aproape omniprezentă ca boală cronică în întreaga lume astăzi. Relevanța sa constă în faptul că este unul dintre cei mai comuni factori de risc responsabili de morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Se estimează că există peste 78 de milioane de adulți în Statele Unite care au hipertensiune arterială, afro-americanii având cea mai mare prevalență a hipertensiunii arteriale din lume. [1] În ciuda disponibilității pe scară largă a mai multor clase de medicamente antihipertensive, mulți pacienți nu sunt controlați în mod adecvat cu un regim de medicamente. Importanța controlului agresiv al tensiunii arteriale este bine documentată în reducerea efectelor cardiovasculare adverse. Recent publicat SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) a demonstrat reducerea evenimentelor cardiovasculare fatale și nefatale prin reducerea mai intensă a tensiunii arteriale sistolice la pacienții cu risc cardiovascular mai mare. [2]

Hipertensiunea arterială rezistentă este definită ca incapacitatea de a reduce tensiunea arterială la mai puțin de 140/90 mm Hg la pacienții care iau doze maxim tolerate de cel puțin trei clase diferite de medicamente antihipertensive (inclusiv un diuretic). [3] Prevalența hipertensiunii rezistente la populația hipertensivă variază de la 8% la 12%. [4,5] În plus, pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă au rate mai mari ale factorilor de risc cardiovasculari, iar cei cu monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale (ABPM) mai ridicate au un risc mai mare de morbiditate și mortalitate cardiovasculară [6] (Fig. 28.1). Promisiunea terapiei bazate pe dispozitiv pentru a trata hipertensiunea rezistentă a apărut în ultimii ani cu scopul de a trata hipertensiunea rezistentă acolo unde terapia medicală a fost inadecvată. [7]

Premisa din spatele tratamentului hipertensiunii rezistente cu terapie cu dispozitive constă în observațiile conform cărora hipertensiunea arterială este mediată de activitatea simpatică centrală. Niveluri mai ridicate ale activității simpatice centrale, așa cum au fost cuantificate prin activitatea nervului simpatic muscular (MSNA), au fost observate la pacienții cu hipertensiune arterială atât esențială, cât și la limită. [8] În plus, s-au observat rate mai mari de deversare a noradrenalinei la pacienții hipertensivi în comparație cu pacienții normotensivi. [9] Intervențiile concepute pentru a aborda hipertensiunea neurovasculară mediată caută să interfereze cu căile implicate în aceste procese.

Inervația simpatică a rinichilor se face printr-o rețea de fibre nervoase noradrenergice eferente către arterele renale, iar fibrele aferente din arterele renale funcționează pentru a returna semnalele - către sistemul nervos central. Stimularea fibrelor eferente ale arterelor renale are ca rezultat vasoconstricția arterei renale , creșterea absorbției de sare și apă și creșterea producției de renină, toate acestea servesc la creșterea tensiunii arteriale sistemice. Fibrele aferente servesc la furnizarea de informații senzoriale sistemului nervos central, astfel încât să ajute la reglarea efectelor asupra sistemului eferent (Fig. 28.2). Importanța sistemului nervos central în mediarea tensiunii arteriale sistemice nu se limitează la efectele inervației renale , deoarece reflexele baroreceptoare sunt, de asemenea, importante în mediarea modificărilor acute ale tensiunii arteriale. Creșterile cronice ale tensiunii arteriale pot duce la scăderea sensibilității reflexelor baroreceptoare . Acesta a fost, de asemenea, identificat ca o țintă pentru intervenția bazată pe dispozitiv pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente.

DENERVAŢIA SIMPATĂ A ARTERIEI RENALE

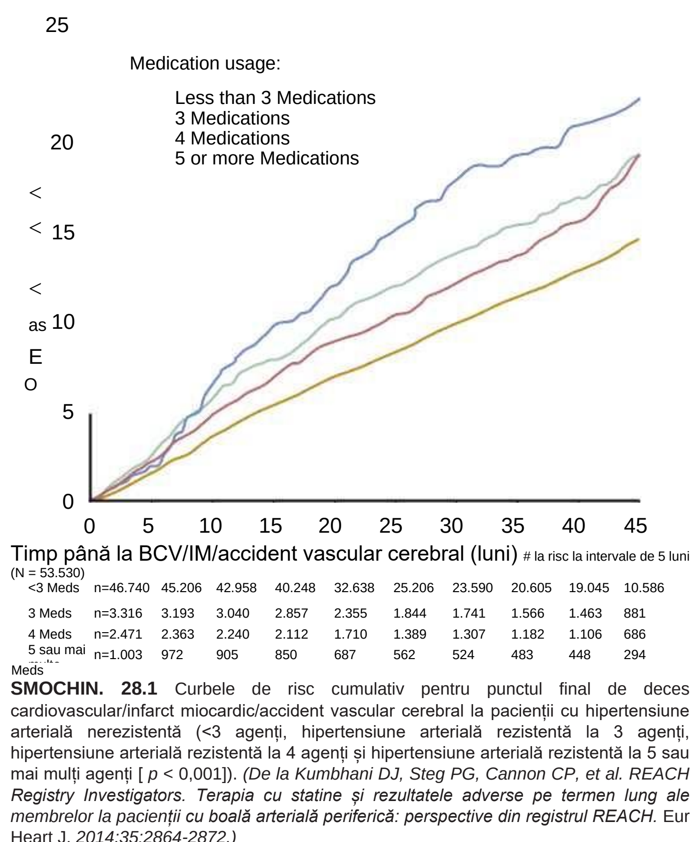
Nivelurile crescute de activitate simpatică s-au dovedit în mod clar a fi o caracteristică de bază a multor afecțiuni patologice, cum ar fi hipertensiunea arterială, dar și insuficiența cardiacă, boala cronică de rinichi și tulburările de control al glicemiei. [10-12] Atât inervația renală aferentă cât și eferentă s-a dovedit a fi importantă în reglarea tensiunii arteriale. O mulțime de date preclinice și clinice au demonstrat efectele denervației arterei renale asupra presiunii arteriale sistemice . Experiența chirurgicală timpurie a demonstrat o reducere eficientă a tensiunii arteriale cu simpatectomie chirurgicală și o mortalitate asociată mai scăzută, deși aceasta a fost echilibrată, parțial, cu rezultate imprevizibile ale tensiunii arteriale, complicații postoperatorii , spitalizare prelungită și alte reacții adverse grave, cum ar fi hipotensiune ortostatică severă, disfuncție erectilă și incontinență. [13,14] Traducerea acestei tehnici într-o terapie percutanată viabilă și sigură pentru a realiza denervarea simpatică a arterei renale pentru tratamentul hipertensiunii rezistente și demonstrarea eficacității a fost o lucrare în derulare. S-a emis ipoteza că procedurile de denervare percutanată a arterei renale reduc tensiunea arterială, păstrând în același timp mecanismele homeostatice renale pentru echilibrul electrolitic și lichidian și răspunsurile la stres mediate de adrenalină. [15]

Avantajele tehnicilor bazate pe cateter pentru denervarea renală (RDN) față de abordarea chirurgicală includ ușurința procedurii, durata mai scurtă a procedurii și timpul de recuperare și abordarea minim invazivă. Ca atare, mult entuziasm a urmat dezvoltarea și evaluarea procedurilor RDN bazate pe cateter pentru potențialul de tratare a unei boli cu implicații enorme pentru sănătatea publică. Sistemul bazat pe cateter Ardian RDN (Medtronic, LLC, Minnesota) constă dintr-un cateter de livrare pe bază de cateter și un generator de radiofrecvență (RF). După obținerea accesului arterial femor oral, cateterul RDN este livrat în artera renală sub ghidaj fluoroscopic. Vârful cateterului este plasat pe peretele arterei renale și RF este livrat în patru până la șase locații diferite în fiecare arteră renală (Fig. 28.3). [16] Deoarece inervația arterei renale se află în stratul adventițial, livrarea energiei RF de către vârful cateterului este concepută pentru a elimina inervația aferentă și eferentă la artera renală, înțelegând că inervația aferentă nu pare să se regenereze după terapia ablativă.

Studiul SYMPLICITY-HTN 1 a fost o premieră în studiul privind siguranța umană și fezabilitate a sistemului bazat pe cateter Ardian în tratamentul hipertensiunii rezistente. [17] Un total de 45 de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă au fost tratați cu denervare simpatică renală și au fost observați pentru scăderea tensiunii arteriale la birou și deversarea renală a noradrenalinei. Rezultatul principal al studiului a fost eficacitatea și siguranța scăderii tensiunii arteriale. Obiectivele secundare au inclus efectele asupra funcției renale și spillover-ul renal al noradrenalinei. Vârsta medie a pacienților cărora li sa administrat RDN a fost de 58 de ani, iar numărul mediu de medicamente antihipertensive pe care le luau a fost de 4,7. A existat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale după procedură comparativ cu preprocedura (p = 0,026 pentru sistolic și p = 0,027 pentru diastolic). Un total de 10 pacienți din acest grup au fost studiați pentru a evalua eficacitatea RDN utilizând modificări procedurale în deversarea adrenalină renală. La cei 10 pacienți, o medie de 47%.

s-a observat reducerea și reducerea corespunzătoare a tensiunii arteriale la 6 luni a fost de 22/12 mm Hg.

Procedura în sine a fost considerată sigură. Dintre cei 45 de pacienți, unul a suferit o disecție a arterei renale, care a fost abordată cu un stent de arteră renală, iar un pacient a avut o complicație la locul de acces. Angiografia renală pe termen scurt la 18 pacienți nu a demonstrat probleme anatomice adverse în urma procedurii. Interesant este că, în ciuda reducerii impresionante a tensiunii arteriale observată, la 13% dintre pacienți, RDN nu a avut niciun efect vizibil asupra tensiunii arteriale. O urmărire pe termen mai lung a acelor 45 de pacienți inițiali și a altor 108 pacienți tratați cu RDN în 19 centre din întreaga lume a fost publicată pentru a evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung . Rezultatele pe 3 ani la 153 de pacienți tratați au demonstrat, de asemenea, reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. O scădere cu 10 sau mai mult mm Hg a tensiunii arteriale sistolice a fost observată la 93% dintre pacienții tratați la 3 ani. De notat, nu au existat informații cu privire la modificările legate de medicamente dincolo de 12 luni în acest studiu de urmărire. [17]



<3 Meds	n=46.740	45.206	42.958	40.248	32.638	25.206	23.590	20.605	19.045	10.586
3 Meds	n=3.316	3.193	3.040	2.857	2.355	1.844	1.741	1.566	1.463	881
4 Meds	n=2.471	2.363	2.240	2.112	1.710	1.389	1.307	1.182	1.106	686
5 sau mai multe Meds	n=1.003	972	905	850	687	562	524	483	448	294

SMOCHIN. 28.1 Curbele de risc cumulativ pentru punctul final de deces cardiovascular/infarct miocardic/accident vascular cerebral la pacienții cu hipertensiune arterială nerezistentă (<3 agenți, hipertensiune arterială rezistentă la 3 agenți, hipertensiune arterială rezistentă la 4 agenți și hipertensiune arterială rezistentă la 5 sau mai mulți agenți [$p < 0{,}001$]). *(De la Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Terapia cu statine și rezultatele adverse pe termen lung ale membrelor la pacienții cu boală arterială periferică: perspective din registrul REACH.* Eur Heart J. *2014;35:2864-2872.)*

Studiul SYMPLICITY HTN-2 a fost un studiu prospectiv, randomizat, multicentric, care a examinat RDN la 106 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă, cu un obiectiv primar de eficacitate al reducerii tensiunii arteriale sistolice prin măsurarea la cabinet la 6 luni de urmărire. [18] La 6 luni, a existat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice prin măsurători efectuate la cabinet în grupul de denervare renală față de valoarea inițială ($p < 0{,}0001$). Un total de 84% dintre pacienții cărora li s-a efectuat RDN au avut o reducere de 10 sau mai mult mm Hg față de 35% din controale ($p < 0{,}0001$). Nu au existat complicații grave legate de dispozitiv sau proceduri. Mai mult, au existat tendințe similare observate atât cu tensiunea arterială de 6 luni la birou, cât și cu ABPM de 24 de ore în acest studiu.

Studiul SYMPLICITY HTN-3 a fost un studiu prospectiv, randomizat, un singur orb, conceput pentru a ajuta la obținerea aprobării de reglementare. Studiul a încercat să examineze siguranța și eficacitatea RDN folosind sistemul de denervare bazat pe cateter Ardian (Medtronic, LLC) pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente. Obiectivul principal a fost o modificare a tensiunii arteriale sistolice la cabinet la 6 luni și un obiectiv secundar de modificare a MAPA medie pe 24 de ore pe parcursul a 6 luni. Un obiectiv primar de siguranță examinat a fost un compus de mortalitate de toate cauzele , boală renală în stadiu terminal, evenimente embolice semnificative, stenoză nouă a arterei renale, perforarea/disecția arterei renale care necesită intervenție, complicații vasculare sau spitalizare secundară crizelor hipertensive. Pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 80 de ani cu hipertensiune arterială rezistentă care s-au înscris au fost randomizați într-un mod 2:1 fie pentru RDN, fie pentru o procedură simulată. În comparație cu toate studiile RDN anterioare, acest studiu a fost conceput cu o procedură simulată, o populație de studiu mai mare și ABPM de 24 de ore. [19]

Pentru a fi eligibili pentru studiu, participanții trebuiau să aibă o tensiune arterială sistolică (TAS) de 160 mm Hg sau mai mare și să aibă un regim antihipertensiv stabil de doze maxim tolerate de cel puțin trei medicamente, dintre care unul era un diuretic. Pacienților li sa cerut să fie stabili în acest regim timp de cel puțin 2 săptămâni și orice ajustări post-înrolare în medicamentele antihipertensive ar necesita retragerea și reînrolarea după o perioadă de 2 săptămâni care demonstrează un regim stabil. Au fost stabilite protocoale specifice pentru obținerea -tensiunii arteriale la birou și a fost efectuată ABPM de 24 de ore pentru a documenta o PAS de 135 mm Hg sau mai mare. Criteriile de excludere au inclus hipertensiunea arterială din cauze secundare, intervenția anterioară a arterei renale și câteva criterii anatomice pentru artera renală.

Un total de 535 de pacienți au fost înrolați în studiu în 88 de locații din Statele Unite, fără diferențe în caracteristicile inițiale între grupurile randomizate. Pentru obiectivul principal, nu a existat nicio diferență semnificativă la 6 luni între cele două grupuri în ceea ce privește măsurarea tensiunii arteriale la birou (-14,13 ± 23,93 mm Hg pentru RDN față de

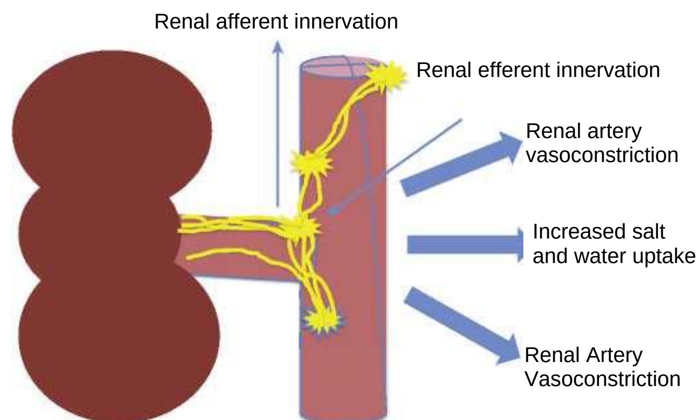


FIG. 28.2 Schematic of the afferent and efferent renal innervation pathways and their actions.

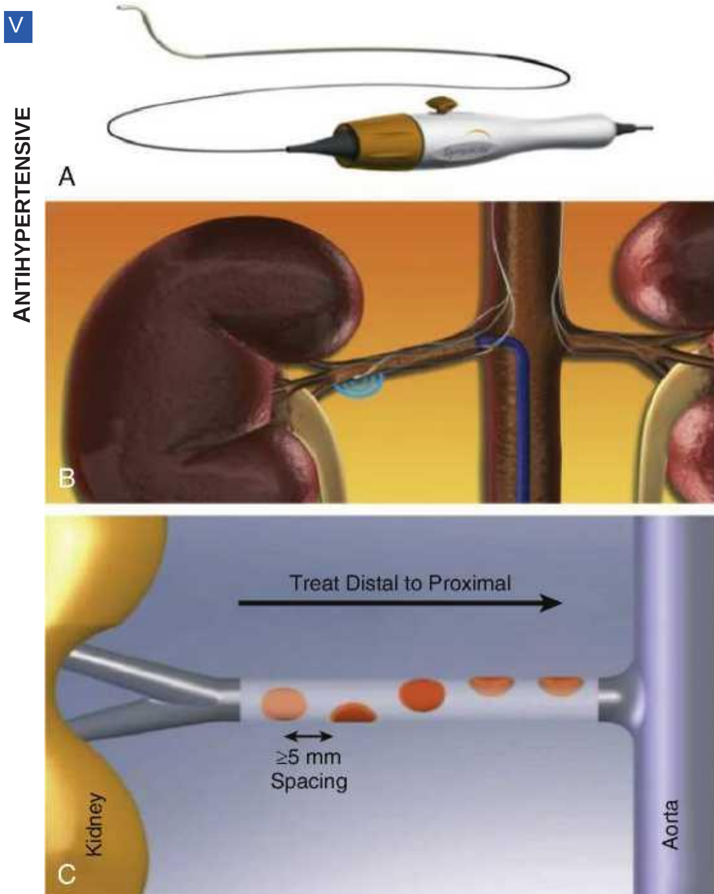


FIG. 28.3 Renal sympathetic denervation using the SYMPLICITY Renal Denervation System. A, The SYMPLICITY catheter is 6 French compatible. B, The catheter features an articulating tip with a radiopaque radiofrequency electrode. C, Four to six 2-minute treatments are delivered per artery. *(From Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial.* Clin Cardiol. *2012;35:528-535.)*

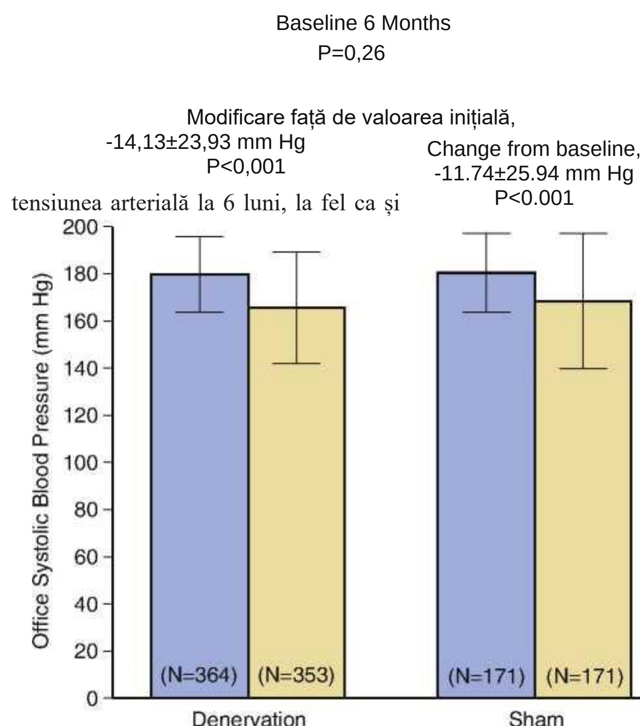


FIG. 28.4 Primary efficacy endpoint of the SYMPLICITY HTN 3 trial. A significant change from baseline to 6 months in office systolic blood pressure was observed in both study groups. The between-group difference (the primary efficacy endpoint) did not meet a test of superiority with a margin of 5 mm Hg. The I bars indicated standard deviations. *(From Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension.* N Engl J Med. *2014;370:1393-1401.)*

-11,74 ± 25,94 mm Hg pentru control simulat, diferență de modificare, -2,39 mm Hg; *p* = 0,26) (Fig. 28.4) . În ceea ce privește cel de-al doilea criteriu final al eficacității, de la valoarea inițială la 6 luni în MAPA medie pe 24 de ore, nu a existat nicio diferență semnificativă între cele două grupuri (-6,75 ± 15,11 mm Hg pentru RDN față de -4,79 ± 17,25 mm Hg pentru controlul simulat, diferență de modificare, -1,96 mm Hg; *p* = 0,96 mm Hg). Rata punctului final de siguranță primar în studiu a fost de 1,4% în grupul RDN și 0,6% în grupul de control simulat (*p* = 0,67). Aceste rezultate au fost în contrast direct cu studiile SYMPLICITY HTN-1 și SYMPLICITY HTN-2 raportate anterior. Este posibil ca motivele diferențelor observate să fi avut de-a face mai mult cu faptul că SYMPLICITY HTN-3 a fost un studiu randomizat bine condus, controlat prin simulare, care a explicat mai multe distorsiuni pe care studiile anterioare nu le-au făcut. [20]

Descoperiri similare, fără alte reduceri ale tensiunii arteriale (TA) în ambulatoriu sau la birou, au fost observate la 1 an în studiul SYMPLICITY HTN-3, cu date de urmărire disponibile pentru majoritatea pacienților cu denervare, subiecții de control fără încrucișare și subiecții de control încrucișat. [21] Dincolo de proiectarea și desfășurarea studiului, au fost sugerate câteva alte motive potențiale pentru lipsa răspunsului observat la tensiunea arterială. Analiza multivariabilă a populației studiate a arătat că utilizarea unui antagonist de aldosteron la momentul inițial a fost un predictor al creșterii modificării la 6 luni față de valoarea inițială a modificărilor tensiunii arteriale sistolice la cabinet, în timp ce utilizarea unui vasodilatator a fost un predictor negativ pentru modificarea presiunii arteriale sistolice la cabinet . În plus, în brațul de tratament, numărul total de încercări de ablație a fost un predictor pentru modificarea sistolicei la cabinet.

Diferența de modificare, -2,39 mm Hg (IC 95%, -6,89 la 2,12)

utilizarea modelelor de ablație circumferențială. [22] Acest lucru are implicații potențial importante pentru înțelegerea efectelor RDN și proiectarea viitoarelor studii. Înțelegerea noastră a efectelor anatomice și fiziologice ale RDN este probabil foarte de bază. Anatomia inervației aferente și eferente a arterelor renale apare mai complexă. Numărul mediu de nervi periarterial apare mai mare în segmentele proximale și medii ale arterei renale, în timp ce distanța nervului până la lumenul arterial a fost mai mare în segmentele mai proximale. Există, de asemenea, o scădere a cantității de fibre aferente de la artera proximală la cea distală, iar densitatea de inervație este cea mai scăzută în partea dorsală a arterei. [23] De asemenea, poate fi utilă o ablație mai distală care se extinde în ramurile arterei renale principale. [24] Acest lucru are implicații potențial importante în proiectarea cateterelor și pentru proiectarea studiului. În studiul SYMPLICITY HTN-3, a existat o tendință nesemnificativă către cabinetul inferior și ABPM de 24 de ore la acei pacienți care au avut ablații în patru cadrane în una sau ambele artere renale, în comparație cu nicio ablație în patru cadrane. În studiul SYMPLICTY HTN-3, doar 19 pacienți au avut ablații în patru cadrane în ambele artere renale, punând la îndoială intensitatea tratamentului în brațul RDN.

Este posibil ca experiența utilizatorului să fi influențat și rezultatul acestui studiu. Datele din Registrul Global SYMPLICTY (GSR), un registru multicentric deschis al pacienților supuși RDN pentru hipertensiune arterială, au demonstrat o scădere mai mare atât a ABPM la birou, cât și a celor de 24 de ore la acei pacienți de la GSR față de SYMPLICTY HTN-3. Unul dintre factorii care pot fi în joc este experiența operatorului. Operatorii din GSR au avut mai multă experiență în ceea ce privește cazurile anterioare și numărul mediu de ablații de 120 de secunde a fost mai mare în GSR decât în SYMPLICTY HTN-3, ceea ce sugerează că, probabil, intensitatea tratamentului și - experiența operatorului pot lua în considerare rezultatele. [25]

În plus față de variabilele procedurale, clasele de medicamente antihipertensive ar fi putut juca un rol în rezultate.

a studiului. Din nou, într-o analiză post-hoc a datelor SYMPLICTY HTN-3, efectul terapiei vasodilatatoare asupra afro-americanilor în controlul simulat în reducerea tensiunii arteriale a fost mai mare decât efectul observat la non-afro-americani la terapia vasodilatatoare sau la afro-americani sau non- afro-americani care nu sunt sub terapie vasodilatatoare. În plus, au existat mai mulți afro-americani în studiu cărora li sa prescris vasodilatatoare decât ne-afro-americani (26,2% din populația studiată). A existat o diferență observată în modificările tensiunii arteriale sistolice de birou în subgrupul non-afro-american față de subgrupul afro-american după RDN, în timp ce nu s-au observat diferențe în modificările în ABPM de 24 de ore sau în măsurarea tensiunii arteriale sistolice la domiciliu. [23] O analiză separată a studiului SYMPLICITY HTN-3 a demonstrat că nu a existat un efect diferențial al RDN în funcție de rasă; cu toate acestea, diferențele mai mari observate în grupul de control simulat, în special la afro-americani, au fost considerate atribuibile modificărilor aderenței la medicamente. [26]

Studiul SYMPLICTY HTN-3 servește pentru a ilustra provocările care persistă în realizarea unui proces de această amploare și complexitate. În ciuda naturii bine realizate, controlate prin simulare, orbită a studiului, au mai rămas câteva probleme care ar putea explica lipsa efectului de tratament observat. În plus, poate fi necesar un algoritm de tratament standardizat pentru controlul TA și dovezi ale aderenței la medicamente în rândul subiecților pentru a ține seama de diferențele suplimentare observate. În cele din urmă, eficacitatea și intensitatea tratamentului folosind RDN care nu a fost cuantificat a fost probabil o slăbiciune a studiului actual. Studiile viitoare trebuie să abordeze probleme precum clasele de medicamente și aderența, variabilitatea procedurilor și factorii legați de pacient pentru a vedea dacă RDN rămâne o opțiune de tratament viabilă.

[27] de denervare renală pentru hipertensiune arterială (DENERHTN). a utilizat cateterul SYMPLICITY RDN într-un studiu prospectiv, deschis, controlat, randomizat, cu evaluarea finală oarbă într-un mod multicentric la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. Ei au comparat RDN și un tratament antihipertensiv standardizat de îngrijire în trepte (SSAHT) cu SSAHT singur și au descoperit că la 207 pacienți, RDN și SSAHT au scăzut tensiunea arterială în ambulatoriu cu o cantitate modestă la 6 luni, deși tensiunea arterială la cabinet nu a fost redusă semnificativ. Nu este clar ce impact au avut dimensiunea eșantionului și designul studiului deschis asupra acestor constatări.

Studiul SPYRAL HTN (Medtronic) este în curs de înscriere și va evalua pacienții cu hipertensiune arterială mai puțin severă decât cei înscriși în SYMPLICITY HTN-3 pentru eficacitatea RDN folosind noul cateter multielectrod SYMPLICITY SPYRAL . Studiul va înrola 100 de pacienți în fiecare braț la pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă, nerezistentă. În brațul SPYRAL HTN OFF MED (NCT02439749), pacienții vor opri medicamentele antihipertensive, în timp ce în brațul SPYRAL HTN ON MED (NCT02439775), ei vor continua cu regimul lor antihipertensiv. Se anticipează că vor fi utilizate clase specifice de medicamente, fără a fi nevoie să se obțină doze maxim tolerate și că aderarea la medicamente va fi monitorizată. Obiectivul principal de eficacitate va fi modificarea MAPA de 24 de ore la 36 de luni față de valoarea inițială.

Studiul REDUCE HTN: REINFORCE (NCT02392351) înrolează în prezent și pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată într-o manieră randomizată pentru a evalua dacă RDN folosind cateterul Vessix Reduce poate reduce sau nu tensiunea arterială sistolică ambulatorie de 24 de ore la 8 săptămâni, în comparație cu placebo simulat . Sistemul de denervare multi-electrozi EnligHTN (St Jude Medical, St Paul, Minnesota) este în prezent investigat în studii clinice. Acest dispozitiv folosește un coș extensibil cu patru electrozi monopolari radioopaci și are o aprobare CE (Conformite Europeene) pe baza rezultatelor EnligHTN-1. [28] Studiul EnligHTN-III (NCT01836146) a finalizat recent înscrierea pentru a examina siguranța și eficacitatea sistemului EnligHTN RDN pentru a trata hipertensiunea necontrolată rezistentă la medicamente.

Pe lângă hipertensiunea severă rezistentă, RDN a fost examinată în contextul hipertensiunii ușoare rezistente (TAS 135 până la 149 mm Hg și diastolică 90 până la 94 mm Hg). [29] Un total de 71 de pacienți au fost randomizați la RDN cu cateterul SYMPLICITY versus o procedură de control simulat. RDN nu a reușit să ducă la o reducere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice pe 24 de ore în analiza intenției de tratament prespecificată; cu toate acestea, a existat o reducere semnificativă statistic a analizei per protocol.

RDN a fost, de asemenea, identificat ca un adjuvant terapeutic în tratamentul insuficienței cardiace, cu scopul de a aborda supraactivarea simpatică ca parte a răspunsului neurohormonal. Studiul-pilot REACH a fost un studiu de siguranță primul la om pe șapte pacienți care au utilizat RDN pentru a trata pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sistolică printr-o procedură de denervare bilaterală. [30] Procedura a fost bine tolerată și sigură, cu o creștere rezultată a distanței de mers pe jos de 6 minute la 6 luni. Studiul de denervare a arterei renale în insuficiența cardiacă cronică (REACH) (NCT01639378) este un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb care examinează siguranța și eficacitatea sistemului SYMPLICITY RDN la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice cronică.

În plus față de energia RF furnizată printr-un cateter, sunt în dezvoltare și alte alternative pentru denervarea arterei renale. Energia cu ultrasunete poate fi furnizată pentru RDN utilizând tehnici neinvazive (Kona Medical, Bellevue, Washington) sau intravascular folosind un cateter cu balon sau un cateter sonor separat. Injecțiile cu guanetidină au fost efectuate folosind cateterul Bullfrog Microinfusion (Mercator MedSystems, Inc, San Leandro, California). Vor fi în curs de desfășurare studii mai ample de siguranță și fezabilitate pentru a evalua în continuare aceste abordări alternative pentru RDN.

Deși entuziasmul inițial pentru RDN a scăzut ușor după rezultatele studiului SYMPLICTY HTN-3, este clar că înțelegerea noastră despre RDN pentru tratamentul hipertensiunii s-a îmbunătățit. Rezultatele pozitive inițiale ale studiilor SYMPLICTY HTN-1 și SYMPLICTY HTN-2 au alimentat entuziasmul pentru această tehnologie și rolul ei în gestionarea hipertensiunii arteriale rezistente. În ciuda naturii bine realizate a studiului SYMPLICTY HTN-3, am observat că au existat mai multe limitări și factori de confuzie care ar fi putut influența rezultatele studiului, inclusiv tehnologia și experiența utilizatorului. De asemenea, se poate argumenta că înțelegerea noastră a mecanismelor anatomice și fiziologice din spatele hipertensiunii rezistente nu este suficient de sofisticată. În ciuda rezultatelor negative ale studiului primar, există motive de a crede că RDN poate fi încă o opțiune viabilă. Pe măsură ce dispozitivele și studiile mai noi avansează, va rămâne de văzut ce rol, dacă este cazul, trebuie să joace RDN în gestionarea bolii hipertensive. [31]

TERAPIA DE ACTIVARE BAROREFLEX

Baroreceptorii sunt mecanoreceptori localizați în sinusurile carotide și arcul aortic, care răspund la întinderea indusă de modificările tensiunii arteriale. Creșterile acute ale tensiunii arteriale care conduc la întinderea baroreceptorilor carotidieni trimit un semnal prin nervii aferenți prin nervul sinusului carotidian și nervul glosofaringian. Aceste fibre aferente călătoresc apoi în medularul creierului. Inervația eferentă afectează inima și vasele de sânge atât prin inervația simpatică, cât și prin inervația parasimpatică. În cazul creșterii acute a tensiunii arteriale, aferentele sunt capabile să tragă și să trimită semnale către sistemul nervos central. În contextul hipertensiunii arteriale cronice de lungă durată, răspunsul baroreceptorului se diminuează în timp.

Principiul din spatele BAT implică resetarea reflexului baroreceptor prin stimularea externă a ambilor baroreceptori ai sinusului carotidian folosind electrozi plasați bilateral pe sinusurile carotidiene, iar derivațiile sunt tunelizate subcutanat și se conectează la un stimulator implantabil plasat în piept anterior.

TABLE 28.1 Barostim Trials Currently in Progress

TRIAL	CLINICALTRIALS. GOV NUMBER	STUDY DESIGN	PRIMARY EFFICACY ENDPOINT	DISEASE PROCESS	OTHER ENDPOINTS
NORDIC BAT (Barostim Neo)	NCT02572024	Randomized, double blind, parallel design	Reduction in 24-hour ABPM versus medical therapy	Resistant hypertension	Effects upon arterial and cardiac structure and function
Economic Evaluation (ESTIM-rHTN)	NCT02364310	Open-label, randomized	Cost-effectiveness of Barostim Neo versus medical therapy at 12 months	Resistant hypertension	ABPM at 6 and 12 months
Baroreflex Activation in Heart Failure	NCT01484288	Nonrandomized, single group assignment	Change in sympathetic nervous activity at 6 months	Heart failure	None
Barostim Pivotal Trial	NCT01679132	Randomized	Office-based BP measurement at 6 months postactivation	Resistant hypertension	Safety endpoint related to implant at 30 days, changes in office SBP and ABPM at 12 months
Barostim Neo in the Treatment of Resistant Hypertension	NCT01471834	Nonrandomized, single arm	Change in baseline SBP at 6 months	Resistant hypertension	None
Barostim HOPE4HF	NCT01720160	Randomized	Change from baseline in heart failure parameters at 12 months	Heart failure	Safety endpoints related to system and procedure- related adverse events

ABPM, Ambulatory blood pressure monitoring; *BP,* blood pressure; *SBP,* systolic blood pressure.

perete. Studiile preclinice pe animale au demonstrat eficacitatea BAT în reducerea presiunii arteriale medii (MAP) și a frecvenței cardiace. În plus, reducerile susținute ale MAP prin reducerea activității simpatice nu au fost însoțite de creșteri ale activității reninei plasmatice. [32]

În 2007, rezultatele studiului de fezabilitate și siguranță care a examinat 17 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă care au fost supuși procedurii BAT cu sistemul Rheos (CVRx, Inc, Minneapolis, Minnesota) au arătat reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice și ale frecvenței cardiace ($p < 0,0001$ pentru toți) și au demonstrat o siguranță rezonabilă. [33] Studiul DEBuT-HT (terapie bazată pe dispozitiv în hipertensiune) a examinat 45 de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă care au fost tratați într-un studiu de fezabilitate multicentric și a demonstrat o reducere medie de 33/22 mm Hg la 2 ani fără probleme de siguranță. [34]

Studiul Rheos Pivotal pentru hipertensiune arterială rezistentă a fost un studiu de fază III randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. [35] Un total de 265 de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă au fost - trimiși la BAT în primele 6 luni față de BAT întârziat timp de 6 luni. Au existat cinci obiective coprimare, inclusiv rata de răspuns acut la TAS la 6 luni, rata de răspuns susținut la 12 luni, siguranța procedurii, siguranța dispozitivului și siguranța BAT. Studiul nu a îndeplinit obiectivul de răspuns acut sau obiectivul de siguranță procedurală la 6 luni; cu toate acestea, a îndeplinit celelalte trei obiective, inclusiv o rată de răspuns susținut la 12 luni. Deși BAT a demonstrat eficacitatea în reducerea tensiunii arteriale, complicațiile procedurale au inclus leziuni ale nervilor și probleme legate de intervenția chirurgicală. Urmărirea pe termen mai lung din studiul Rheos Pivotal a demonstrat reduceri susținute ale TA în timp. [36] Va fi necesar un studiu clinic suplimentar pentru a defini eficacitatea. Dispozitivele mai noi, cum ar fi a doua generație Barostim neo (CVRx, Minneapolis, Minnesota), cu o procedură de implant mai simplă, sunt în curs de evaluare (Tabel 28.1) și au demonstrat o reducere susținută a TA cu un profil de siguranță îmbunătățit. [37]

REZUMAT

Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai tratate afecțiuni din lume astăzi. În multe, rămâne o entitate extrem de dificilă de controlat. Terapie bazată pe dispozitiv pentru tratament

a hipertensiunii rezistente s-a dovedit a avea beneficii și limitări. Entuziasmul pentru RDN a fost temperat de rezultatele studiului SYMPLICTY HTN-3, dar acele rezultate neanticipate au oferit lecții importante despre proiectarea studiului și procedura în sine. Abordarea acestor probleme va fi scopul viitoarelor dispozitive și teste. Înțelegerea noastră a hipertensiunii arteriale ca fenotip complex ne-a fost impresionată prin studii clinice. O mai bună înțelegere a mecanismelor de bază în joc poate duce la terapii intervenționale mai eficiente în acest spațiu. De asemenea, este posibil ca, în unele cazuri, combinația dintre terapia cu dispozitive și medicamente să fie mai eficientă. Pe măsură ce domeniul terapiei intervenționale a hipertensiunii arteriale continuă să evolueze, înțelegerea mecanismelor și complexităților noastre se va îmbunătăți, sperăm, în continuare.

Referințe

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Comitetul de statistică al Asociației Americane a Inimii și Subcomitetul de statistică al accidentului vascular cerebral. Rezumat executiv: statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2013;127:143-152.
2. SPRINT Research Group, Wright Jr JT, Williamson JD, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Hipertensiune arterială rezistentă: diagnostic, evaluare și tratament. O declarație științifică a Comitetului pentru Educație Profesională a Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Cercetarea Hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:1403-1419.
4. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Hipertensiune arterială rezistentă - identificarea și - epidemiologia ei. *Nat Rev Nephrol* . 2013;9:51-58.
5. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Investigatorii Registrului REACH. Terapia cu statine și rezultatele adverse pe termen lung la nivelul membrelor la pacienții cu boală arterială periferică: informații din registrul REACH. *Eur Heart J* . 2014;35:2864-2872.
6. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Influența prognostică a tensiunii arteriale de birou și ambulatorie în hipertensiunea rezistentă. *Arch Intern Med* . 2008;168:2340-2346.
7. Bhatt DL, Bakris GL. Promisiunea denervarii renale. *Cleve Clin J Med* . 2012;79:498-500.
8. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Relația dintre activitatea simpatică centrală și etapele hipertensiunii umane. *Sunt J hipertens* . 2004;17:217-222.
9. Watson RD, Esler MD, Leonard P, Korner PI. Influența variației aportului alimentar de sodiu asupra indicilor biochimici ai activității simpatice la omul normal. *Clin Exp Pharmacol Physiol* . 1984;11:163-170.
10. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Evaluarea activității sistemului nervos simpatic uman din măsurători ale turnover-ului norepinefrinei. *Hipertensiune arterială* . 1988;11:3-20.
11. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. Sistemul nervos simpatic în fiziologia insuficienței cardiace, patofiziologia și implicațiile clinice. *J Am Coll Cardiol* . 2009;54:1747-1762.
12. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. Sistemul nervos simpatic și sindromul metabolic. *J Hipertens* . 2007;25:909-920.
13. Reginald H, Smithwick MD, Jesse E, Thompson MD. Splanchnicectomie pentru hipertensiune arterială esențială; rezultă 1.266 de cazuri. *J Am Med Conf. univ* . 1953;152:1501-1504.
14. Longland CJ, Gibb WE. Simpatectomia în tratamentul hipertensiunii benigne și maligne ; o analiză a 76 de pacienți. *Br J Surg* . 1954;41:382-392.

15. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Ablația nervului simpatic renal pentru hipertensiune arterială necontrolată. *N Engl J Med* . 2009;361:932-934.
16. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Denervarea renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: rațiunea și designul studiului SYMPLICITY HTN-3. *Clin Cardiol* . 2012;35:528-535.
17. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, și colab. Denervarea simpatică renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: un studiu de cohortă multicentric privind siguranța și dovada principiului. *Lancet* . 2009;373:1275-1281.
18. Simplicity HTN-2 Investigators1, Esler MD, Krum H, et al. Denervarea simpatică renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament (Studiul SYMPLICITY HTN-2): un studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2010;376:1903-1909.
19. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. SYMPLICITY HTN-3 Anchetatori. Un studiu controlat de denervare renală pentru hipertensiune arterială rezistentă. *N Engl J Med* . 2014;370:1393-1401.
20. Howard JP, Shun-Shin MJ, Hartley A, și colab. Cuantificarea celor 3 distorsiuni care duc la - supraestimarea neintenționată a efectului de scădere a tensiunii arteriale al denervației renale. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* . 2016;9:14-22.
21. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. SYMPLICITY HTN-3 Anchetatori. Rezultatele tensiunii arteriale la 12 luni ale denervarii arterei renale pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă : studiul SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* . 2015;65:1314-1321.
22. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictorii răspunsului tensiunii arteriale în studiul SYMPLICITY HTN-3. *Eur Heart J* . 2015;36:219-227.
23. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q și colab. Evaluarea anatomică a nervilor renali periarterial simpatici la om. *J Am Coll Cardiol* . 2014;64:635-643.
24. Sawlani NN, Bhatt DL. Ținte distale și tributare: un nou punct de ramificare pentru denervarea renală? *J Am Coll Cardiol* . 2015;66:1776-1778.
25. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. Anchetatorii GSR. Primul raport al Registrului Global SYMPLICITY privind efectul denervației arterei renale la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:766-774.
26. Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. SYMPLICITY HTN-3 Anchetatori. O analiză a tensiunii arteriale și a rezultatelor de siguranță la denervarea renală la afro-americani și non-afro-americani în studiul SYMPLICITY HTN-3. *J Am Soc Hypertens* . 2015;9:769-779.
27. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Denervarea renală pentru hipertensiune arterială (DENERHTN) anchetatori. Tratament antihipertensiv standardizat de îngrijire optimă și în trepte, cu sau fără denervare renală pentru hipertensiune arterială rezistentă (DENERHTN): un studiu multicentric, deschis, controlat, randomizat. *Lancet* . 2015;385:1957-1965.
28. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, et al. Denervarea renală pe bază de cateter pentru - hipertensiune arterială rezistentă: rezultatele pe 12 luni ale studiului EnligHTN I, primul în om, folosind un sistem de ablație cu mai mulți electrozi. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:565-572.
29. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Studiu randomizat controlat simulator al denervației simpatice renale în hipertensiunea ușoară rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:1202-1208.
30. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, et al. Prima evaluare a siguranței la om a denervației renale pentru insuficiența cardiacă sistolică cronică: rezultatul principal din studiul REACH-Pilot. *Int J Cardiol* . 2013;162:189-192.
31. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Terapia de denervare simpatică renală pentru hipertensiune arterială rezistentă: un rezumat contemporan și implicații viitoare. *Circ Cardiovasc Interv* . 2013;6:184-197.
32. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Activarea prelungită a baroreflexului produce hipotensiune arterială susținută. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:306-311.
33. Tordoir JH, Scheffers I, Schmidli J, et al. Un sistem de activare a baroreflexului sinusului carotidian implantabil: tehnică chirurgicală și rezultat pe termen scurt dintr-un studiu de fezabilitate multicentric pentru tratamentul hipertensiunii rezistente. *Eur J Vasc Endovasc Surg* . 2007;33:414-421.
34. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Terapie nouă de activare baroreflex în hipertensiunea rezistentă: rezultatele unui studiu european de fezabilitate multicentric. *J Am Coll Cardiol* . 2010;56:1254-1258.
35. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK și colab. Terapia de activare Baroreflex scade tensiunea arterială la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: rezultate din studiul pivot dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, rheos. *J Am Coll Cardiol* . 2011;58:765-773.
36. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, et al. Terapia de activare Baroreflex oferă beneficii durabile la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: rezultate ale urmăririi pe termen lung în cadrul studiului Rheos Pivotal. *J Am Soc Hypertens* . 2012;6:152-158.
37. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, et al. Sistemul minim invaziv pentru terapia de activare a baroreflexelor scade în mod cronic tensiunea arterială cu un profil de siguranță asemănător unui stimulator cardiac: rezultate din studiul Barostim neo. *J Am Soc Hypertens* . 2012;6:270-276.

29 Abordări alternative pentru scăderea tensiunii arteriale



J. Brian Byrd și Robert D. Brook

Hipertensiunea arterială (TA) este principalul factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea globală. [1] Studiile clinice în hipertensiune arterială s-au concentrat în mare măsură pe eficacitatea medicamentelor orale pentru a scădea TA și a reduce evenimentele cardiovasculare. Cu toate acestea, o varietate de alte tratamente nonfarmacologice au fost dezvoltate și studiate cu diferite grade de rigoare științifică. Accentul acestui capitol este de a revizui eficacitatea de scădere a TA a abordărilor terapeutice care sunt alternative la medicamente și intervenții dietetice (sau pe bază de plante). Asociația Americană a Inimii (AHA) a publicat recent în 2013 o declarație științifică cuprinzătoare în acest sens și a evidențiat dovezile pentru sau împotriva utilizării acestor abordări în practica clinică. [2] Acest capitol rezumă concluziile majore la care a ajuns AHA (Tabelul 29.1) și oferă o revizuire actualizată a studiilor clinice randomizate (RCT) cu o durată de cel puțin câteva săptămâni și care se concentrează în primul rând pe TA și pe meta-analizele publicate ulterior, care ar putea avea un impact substanțial asupra acestui domeniu al medicinei clinice.

Este important să începem cu o notă de avertizare că multe (dacă nu toate) dintre abordările alternative descrise în acest capitol prezintă câteva provocări comune pentru cercetători. O dificultate principală este lipsa de consens cu privire la simularea adecvată sau comparatorul placebo. În principiu, o simulare sau un placebo ar trebui să fie similar cu tratamentul activ din toate punctele de vedere (și să nu fie vizibil de către participanții la studiu), cu excepția „ingredientului activ" din tratament. Cu toate acestea, acest ideal nu este ușor de implementat sau chiar imaginat în multe cazuri. Pe lângă randomizare, comparatorii standard de aur și orbirea sunt elemente cruciale ale studiilor clinice robuste. Aceste elemente nu au fost neapărat realizate cu succes în marea varietate de studii legate de abordări alternative pentru BP ridicat, chiar dacă această revizuire se limitează la RCT și nu implică studii observaționale. Numeroase alte prejudecăți potențiale (de exemplu, cointervenția, efectul Hawthorne) au afectat adesea multe studii publicate până în prezent și pot limita astfel generalizarea mai largă a constatărilor lor. În cele din urmă, eficacitatea de scădere a TA a majorității abordărilor alternative a fost investigată doar pe termen scurt (de câteva săptămâni până la luni), iar beneficiile acestora în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardio-vasculare dure au fost rareori evaluate.

Oglindind declarația științifică AHA, am împărțit acest capitol în patru clase de abordări alternative ale TA ridicate: terapii comportamentale, proceduri și dispozitive neinvazive, regimuri bazate pe exerciții fizice și alte intervenții neinvazive suplimentare. Informații suplimentare și descrieri metodologice mai detaliate referitoare la abordările individuale pot fi găsite în declarația științifică originală AHA.

TERAPIILE COMPORTAMENTALE

Meditaţie

Există o mare varietate de tipuri de meditație și un control placebo adecvat este dificil de identificat pentru oricare dintre ele. „Ingredientul(ele) activ(e)" dintre diferitele tehnici este la fel de dificil de verificat, având în vedere că aceste abordări străvechi

nu au fost formulate în mod specific cu intenția de a reduce TA. Astfel, este dificil să se proiecteze o intervenție placebo comparatoare viabilă, care să nu aibă doar ingredientul activ (adică, fără a schimba dramatic întreaga experiență). Orbirea este, de asemenea, problematică, de exemplu, în meditația condusă de instructor, deoarece fie același instructor trebuie să predea două metode (una activă și una „placebo"), fie instructorii trebuie să varieze. Prin urmare, aceste studii suferă adesea de numeroase limitări importante. Deși recunoscând aceste deficiențe inerente, numeroase abordări de meditație au fost investigate în ultimele decenii în ceea ce privește capacitatea lor de a scădea TA.

Meditația Transcendentală

O formă specială de meditație „bazată pe mantre", meditația transcenntară (TM), a fost studiată pentru efectele sale asupra unei multitudini de măsuri legate de sănătate, inclusiv TA ridicată. Majoritatea studiilor au comparat MT cu educația pentru sănătate, relaxarea, controlul listei de așteptare sau fără tratament. Au fost făcute mai multe încercări de a rezuma eficacitatea TM în ceea ce privește scăderea TA. În 2004, o meta-analiză a sugerat că studiile disponibile erau de o calitate inadecvată pentru a putea trage orice concluzie. O revizuire din 2007 și o sinteză a studiilor anterioare și ulterioare a concluzionat că TM a scăzut atât TA sistolice (TAS) cât și TA diastolică (DBP) în comparație cu relaxarea musculară progresivă; cu toate acestea, nu era superioară educației pentru sănătate.

Câteva meta-analize ulterioare au concluzionat că TM scade TA sistolică și diastolică în comparație cu intervențiile de control. [3,4] Un avertisment important este că meta-analizele implică în mod necesar multe decizii care pot influența în mod neintenționat rezultatele, în special decizii cu privire la studiile care îndeplinesc standardele de calitate pentru includere. [5] Astfel, riscul unor prejudecăți neintenționate este mare. Cu toate acestea, cea mai recentă meta-analiză publicată (12 studii; n = 996) pentru a evalua efectul TM a găsit dovezi pentru un efect modest, dar semnificativ de scădere a TA (-4,3/2,3 mm Hg) în comparație cu martorii. [5] Dimpotrivă, o revizuire Cochrane recentă a concluzionat că doar două studii ar putea fi incluse în meta-analiza lor cu privire la BP și că eterogenitatea excesivă a studiului nu a permis combinarea de date suplimentare. [6] Prin urmare, autorii au afirmat că dovezile referitoare la eficacitatea TM în scăderea TA ar trebui privite ca „sugestive" în acest moment. În cele din urmă, într-unul dintre puținele studii pe termen lung, peste câteva luni, TA a rămas stabilă (adică, semnificativ mai scăzută) în grupul TM în comparație cu cea a participanților randomizați la educație pentru sănătate , la care TA sistolice a crescut în timpul perioadei medii de urmărire de 5,4 ani . [7] Ca atare, dovezile generale care susțin eficacitatea TM în ceea ce privește controlul tensiunii arteriale ridicate și reducerea riscului cardiovascular sunt modeste și necesită investigații suplimentare - înainte de a ajunge la concluzii ferme (vezi Tabelul 29.1) .

Alte forme de meditație

Eficacitatea potențială de scădere a tensiunii arteriale a meditației Zen a fost, de asemenea, investigată. O revizuire și o sinteză a datelor din 2007 a concluzionat că meditația zen a redus DBP, dar nu și SBP [8] în comparație cu controalele repetate ale TA. Trebuie remarcat faptul că

compararea cu verificările repetate ale TA este o modalitate adecvată favorizează TA mai scăzută pot fi identificate și, în mod ideal,

TABLE 29.1 **2013 American Heart Association Recommendations Regarding Alternative Blood Pressure Lowering Strategies**

ALTERNATIVE TREATMENTS	LEVEL OF EVIDENCE[a]	RECOMMENDATION[b]	META-ANALYSES PUBLISHED SINCE THE 2013 SCIENTIFIC STATEMENT	SELECTED TRIALS PUBLISHED SINCE THE 2013 SCIENTIFIC STATEMENT
Behavioral Therapies				
Transcendental meditation	B	IIB	Refs 5,6	
Other meditation techniques	C	III (no benefit)		Ref 9
Biofeedback approaches	B	IIB		
Yoga	C	III (no benefit)	Refs 12-15	Refs 16-20
Other relaxation techniques	B	III (no benefit)		
Noninvasive Procedures or Devices				
Acupuncture	B	III (no benefit)	Refs 24-26	
Device-guided breathing	B	IIA	Refs 35,36	Ref 33
Exercise-Based Regimens				
Dynamic aerobic exercise	A	I		
Dynamic resistance exercise	B	IIA		
Isometric handgrip exercise	C	IIB	Refs 49,50	

[a]A, Data from multiple random controlled studies (RCTs) and/or meta-analyses; B, Data from a single RCT or observational studies; C, Case studies or standard of care.
[b]I, Treatment SHOULD be performed; IIA, It is REASONABLE to perform the treatment; IIB, Treatment can be considered; III, Treatment is not helpful (or harmful) and should not be performed

de a controla „regresia către medie”. Cu toate acestea, nu este echivalent cu compararea meditației Zen cu un tratament eficient diferit sau cu efectul placebo sau simulat asupra TA. Ca atare, există dovezi mai slabe în sprijinul meditației Zen în comparație cu TM pentru scăderea TA (vezi Tabelul 29.1) . Nu am găsit nici un RCT-uri în special referitoare la meditația Zen publicate de la declarația științifică AHA.

Spre deosebire de tradiția antică a meditației Zen, Reducerea Stresului bazată pe Mindfulness (MBSR) este un program de meditație contemplativă dezvoltat în anii mai recenti. Studiul recent HARMONY a fost un RCT al MBSR versus controlul listei de așteptare în rândul a 101 adulți cu hipertensiune netratată în stadiul 1. În acest studiu contemporan bine efectuat, MBSR nu a scăzut semnificativ nivelurile TA ambulatorie. [9] Mai mult, Park și colab. au efectuat un studiu încrucișat randomizat, controlat, comparând meditația de conștientizare, educația BP și respirația controlată la 15 afro-americani cu hipertensiune arterială în cadrul bolii cronice de rinichi. SBP, DBP, presiunea arterială medie, ritmul cardiac și activitatea nervilor simpatici musculari au scăzut mai mult în condiția de meditație mindfulness în comparație cu condiția de control al educației BP. Respirația controlată nu a afectat acești parametri. Nu am identificat alte RCT relevante ale tehnicii de meditație publicate de la declarația AHA.

Dacă se ajunge la concluzia din datele precedente că unele forme de meditație scad TA, problema mecanismului de acțiune devine relevantă. Această întrebare rămâne deschisă în prezent; cu toate acestea, este posibil ca reducerea activității sistemului nervos simpatic să fie implicată. În rezumat, declarația științifică AHA a conferit TM o recomandare de clasa IIB, nivel de evidență B pentru eficacitatea scăderii TA. Ei au evaluat toate celelalte forme de meditație la Clasa III, fără beneficii, nivel de dovezi C (vezi Tabelul 29.1) . Deși unele studii mici au fost publicate de atunci, revizuirea noastră nu a identificat RCT-uri sau meta-analize privind tehnicile de meditație (altele decât TM) care modifică aceste concluzii.

Tehnici de biofeedback

Biofeedback-ul implică în mod prototip monitorizarea TA și/sau unul sau mai mulți substituenți presupusi pentru TA sau alte strâns legate

parametrul cardiovascular (de exemplu, răspunsul galvanic al pielii, variabilitatea frecvenței cardiace), astfel încât stările mentale care rememorate și reproduse după bunul plac. Ca și în cazul meditației, este greu să sintetizezi rezultatele testului într-o simplă declarație de eficacitate. Aceleași probleme de eterogenitate în designul studiului și abordările de biofeedback utilizate, lipsa orbirii și lipsa consensului cu privire la intervențiile adecvate de control negativ împiedică o analiză simplă.

O meta-analiză care a inclus unii practicieni ai MT este una dintre cele două meta-analize relativ recente care raportează că feedback-ul bio nu scade TA. [4,10] De notat, alte două recenzii sistematice au raportat concluzii diferite despre dacă feedback-ul bio reduce TA. Revizuirea publicată în 2003 a raportat că biofeedback-ul scade TA mai mult decât neintervenția. [11] În schimb, o revizuire sistematică din 2010 efectuată cu criterii de includere mai stricte nu a raportat niciun efect al biofeedback-ului asupra hipertensiunii, în comparație cu o varietate de martori negativi. [10]

Au fost efectuate câteva studii de când aceste meta-analize au fost publicate, așa cum este subliniat de declarația științifică AHA. Într-unul dintre cele mai notabile studii, 65 de participanți au fost randomizați pentru antrenament neurocardiac comportamental (biofeedback al variabilității frecvenței cardiace) și relaxare comportamentală sau vizualizări repetitive ca control timp de două luni. SBP în timpul zilei (-2,4 mm Hg) și pe 24 de ore (2,1 mm Hg) au fost reduse prin biofeedback fără efect în grupul de control. Având în vedere rezultatele mixte și gradul mare de variabilitate între numeroasele metodologii diferite de biofeedback, autorii Declarației științifice AHA privind abordările alternative pentru scăderea tensiunii arteriale au atribuit biofeedback-ului o recomandare de clasa IIB, nivel de evidență B pentru scăderea TA (vezi Tabelul 29.1) . Nu am identificat nici un RCT publicat ulterior sau meta-analize dedicate biofeedback-ului care să modifice semnificativ această evaluare.

Yoga

Yoga este practicată în multe forme, care pot implica contemplare liniștită sau activitate fizică intensă. Mai multe recenzii sistematice ale yoga pentru hipertensiune arterială au fost publicate recent de la declarația AHA. [12-14] Meta-analizele susțin, în general, că studiile disponibile până în prezent sunt de calitate scăzută sau suferă de variații și limitări metodologice care nu permit să se facă concluzii ferme cu privire la eficacitatea independentă de scădere a TA a tehnicilor yoga la nivelul



timpul prezent. Analizând 17 RCT, Posadzki și colab. au concluzionat că dovezile în favoarea unui efect asupra TA au fost „încurajatoare, dar neconcludente". În analiza a șapte RCT cu 452 de participanți , autorii au considerat dovezile disponibile ca fiind de calitate scăzută. Cu această avertizare, ei au remarcat că, în comparație cu îngrijirea obișnuită, yoga a scăzut TA. Cu toate acestea, în comparație cu exercițiile fizice, nu a existat niciun efect al yoga asupra SBP sau DBP. O altă meta-analală publicată în 2016 a concluzionat că yoga a redus în mod nesemnificativ TAS cu -5,21 mm Hg (interval de încredere [IC] 95%, -8,01 până la 2,42) și DBP cu -4,98 mm Hg (-7,17 până la 2,80). [15]

Spre deosebire de multe dintre celelalte abordări alternative analizate în acest capitol, a existat o serie recentă de RCT care studiază efectul yoga asupra TA. Wolff a repartizat aleatoriu pacienții de îngrijire primară cu hipertensiune arterială la Kundalini yoga la domiciliu (n = 96) sau îngrijire obișnuită (n = 95) timp de 12 săptămâni. [16] Reducerea TA în grupul de yoga nu a fost diferită de cea din grupul de control. Studiul recent LIMBS (Studiu privind modificarea stilului de viață și tensiunea arterială) a randomizat 137 de participanți la yoga, educația BP sau ambele. [17] La sfârșitul studiului de 24 de săptămâni, nu a existat nicio diferență în scăderea TA între brațele de yoga și cele de control. Printre cei 90 de participanți care au finalizat studiul, BP de 24 de săptămâni au favorizat marginal programul de educație BP față de yoga. Nu a existat niciun beneficiu adițional al combinării yoga cu educația BP.

Siu și colab. au randomizat 182 de pacienți cu sindrom metabolic la yoga sau la contact telefonic lunar timp de 1 an. A existat o tendință de îmbunătățire mai mare a SBP în brațul yoga, deși această diferență nu a fost semnificativă statistic (p = 0,07). [18] Într-un alt RCT recent, 171 de adulți subactivi cu sindrom metabolic au fost randomizați la yoga sau un program de întindere, nu a existat nicio diferență în SBP între cele două brațe la 6 luni sau 12 luni. [19] Hagins și colab. au randomizat 84 de participanți cu prehipertensiune sau hipertensiune în stadiul 1 la yoga sau exerciții nonaerobe. [20] Nu a existat o diferență semnificativă în TAS sau TAS de 24 de ore, TAS sau TAS în timpul zilei sau TAS nocturnă. DBP pe timp de noapte a fost marginal diferit (p = 0,04). Având în vedere numărul de analize efectuate, există motive de îngrijorare că această diferență a apărut întâmplător. Efectul exercițiilor neaerobe asupra hipertensiunii arteriale este un domeniu relativ neexplorat, astfel încât utilitatea sa ca intervenție de control este limitată. Mecanismele prin care yoga ar putea scădea TA sunt greu de studiat riguros și nu avem încă răspunsuri satisfăcătoare. În ciuda tendinței pozitive variabile și ocazionale din meta-analize, există numeroase limitări în ceea ce privește studiile individuale care evaluează efectul yoga asupra TA. Studiile publicate mai recent nu au furnizat, de asemenea, constatări încurajatoare în ceea ce privește scăderea TA. În cele din urmă, similar cu biofeedback-ul, yoga nu poate fi descrisă ca o practică omogenă. Există multe metode care implică o varietate de aspecte diferite și unele practici pot fi eficiente, în timp ce altele pot să nu ofere activitatea necesară (de exemplu, exerciții fizice, respirație, stare mentală) necesară pentru a scădea TA. Declarația științifică AHA - concluzionează că dovezile generale nu susțin faptul că yoga în sine scade TA (Clasa III, fără beneficii, nivel de dovezi C). Pe baza RCT-urilor publicate ulterior și a meta-analizei, nu am găsit nicio dovadă convingătoare care să susțină îmbunătățirea eficacității yoga în prezent (vezi Tabelul 29.1) . Având în vedere rezultatele uneori pozitive, studii suplimentare ar fi utile, în special dacă ajută la identificarea celor mai eficiente aspecte ale oricărei practici. Acțiunile independente ale yoga în sine, dincolo de componentele exercițiului , necesită, de asemenea, clarificări.

Alte tehnici de relaxare

Dincolo de meditație, biofeedback și yoga, au fost studiate o gamă largă de metode de relaxare pentru a vedea dacă scad TA pe termen lung. Proiectul de Pooling Intervention Hypertension a analizat rezultatele a 12 RCT. Autorii au concluzionat că metodele de relaxare reduc DBP cu o cantitate mică, dar nu reduc PAS. O recenzie din 1991 a constatat că caracteristicile inițiale ale pacienților au prezis răspunsul la metodele de relaxare; după controlul acestor caracteristici inițiale, au rămas puține dovezi pentru un răspuns. [21] Au existat dovezi că regresia către medie, mai degrabă decât un efect de relaxare, a fost responsabilă pentru scăderea TA. O revizuire a literaturii din 1993 a constatat că relaxarea singură nu reduce TA în comparație cu controalele simulate adecvate. [22] Cu toate acestea, BP pare să fie redusă în comparație cu niciun tratament, evidențiind din nou necesitatea unor controale simulate adecvate. Încă o altă revizuire din 1994 a raportat că intervențiile care includ mai mult decât reducerea stresului au fost mai eficiente decât cele cu reducerea stresului singur.

O revizuire Cochrane din 2008 a constatat că, spre deosebire de - studiile de calitate slabă, studiile de calitate superioară au arătat că relaxarea cauzează o scădere mai mică a TA sau chiar o posibilă creștere a TA. [23] De exemplu, în studiile care au inclus un control simulat, nu a existat o reducere semnificativă a TA. Autorii nu au putut determina dacă vreo metodă anume de relaxare este eficientă pentru scăderea TA pe termen lung. Ne vom abține să speculăm cu privire la mecanisme, deoarece un efect de relaxare pe termen lung de scădere a TA nu a fost demonstrat în mod convingător că există în primul rând. Grupul de scriere AHA a văzut datele ca fiind în concordanță cu o recomandare de clasa III, fără beneficii, nivel de dovezi B (vezi Tabelul 29.1). Nu am găsit nicio dovadă recentă care să susțină modificarea acestei concluzii.

ALTE PROCEDURI ȘI DISPOZITIVE NEINVAZIVE

acupunctura

În plus față de abordările descrise mai sus, o serie de alte proceduri și dispozitive neinvazive au fost evaluate pentru efectele lor asupra scăderii TA. O abordare alternativă proeminentă a fost acupunctura. Într-o meta-analiza din 2009 , Lee și colab. au descoperit o eterogenitate semnificativă între trei studii randomizate majore existente. TAS nu a fost scăzută în mod semnificativ, iar PAD a fost posibil scăzută (intervalul de încredere al estimarii efectului a inclus 0 mm Hg). Autorii au sugerat că sunt necesare studii mai riguroase pentru a trage concluzii puternice despre eficacitatea acupuncturii în scăderea TA. Autorii unei meta-analize din 2010 au concluzionat că, în ciuda unui semnal pentru o tensiune arterială scăzută cu acupunctura plus medicamente în comparație cu acupunctura simulată plus medicamente în studii eterogene , sunt necesare studii mai riguroase. O meta-analiză din 2013 a sugerat „eficacitatea potențială" a acupuncturii pentru scăderea TA, dar autorii au considerat că sunt necesare studii de calitate superioară. [24] Meta-analize mai recente publicate în 2014 [25] și 2015 [26] a găsit din nou dovezi că acupunctura scade TA atunci când este combinată cu medicamente antihipertensive, dar nu și în absența medicamentelor (pacienți netratați).

Anumite detalii ale celor trei studii majore care au fost luate în considerare în meta-analize sunt relevante pentru înțelegerea acestor constatări. Deoarece localizarea acului este importantă în teoria acupuncturii, un control fals potențial logic este plasarea acelor în altă parte. Într-un RCT single-orb din Germania, 6 săptămâni de acupunctură au scăzut TA în ambulatoriu de 24 de ore în comparație cu acupunctura simulată. Efectul nu a persistat la vizitele de urmărire la 3 luni și la 6 luni. Un alt studiu de înaltă calitate a fost efectuat în Coreea de Sud, comparând acupunctura cu ace nepenetrante ca tratament suplimentar pentru hipertensiune arterială. Din păcate, rezultatele au fost raportate într-un mod neobișnuit, ca trei comparații separate între cele două brațe. Astfel, probabilitatea unui rezultat fals pozitiv este crescută. Nu a existat nicio diferență între brațele de studiu la 4 săptămâni; cu toate acestea, la 8 săptămâni și în intervalul de 4 până la 8 săptămâni, TA a fost mai mică cu acupunctura reală. Un al treilea studiu, mai mare, de înaltă calitate, Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP), a fost realizat în Statele Unite și a inclus 192 de participanți cu hipertensiune arterială. Anchetatorii au descoperit

că acupunctura nu a scăzut TA la 10 săptămâni în comparație cu acupunctura simulată invazivă. [27] S-a ipotezat că acupunctura exercită efecte prin mecanotransducția semnalelor în țesuturile conjunctive. [28]

Grupul de lucru AHA a avut preocupări cu privire la rezultatele studiului mixte, varietatea de locuri și tehnici de acupunctură (cu răspunsuri care pot fi variabile), precum și dacă acupunctura de înaltă calitate poate fi extinsă sau nu în țările cărora le lipsesc tradițiile îndelungate în tehnică. Ei au observat că acupunctura are ca rezultat evenimente adverse minore rare. Ei au atribuit acupuncturii o recomandare de Clasa III, fără beneficii , nivel de dovezi (vezi Tabelul 29.1) . [2] Analiza noastră a studiilor și meta-analizelor publicate ulterior nu sprijină nicio modificare a acestei recomandări generale. Rămâne să fie confirmat mai ferm dacă acupunctura poate fi utilizată ca adjuvant al medicamentelor în rândul pacienților hipertensivi tratați medical pentru a oferi o scădere progresivă a TA. Rezultatele din meta-analize oferă dovezi sugestive în acest sens, dar niciunul dintre studii nu a fost conceput a priori pentru a investiga acest subgrup specific și, prin urmare, aceste observații ar putea reprezenta încă descoperiri întâmplătoare.

Respirație lentă ghidată de dispozitiv

Respirația lentă și profundă pare să scadă TA cel puțin tranzitoriu. O astfel de abordare a fost, de asemenea, postulată a avea beneficii care durează săptămâni sau luni. A fost dezvoltat un dispozitiv disponibil comercial, conceput pentru a ajuta utilizatorii să-și antreneze respirația la un anumit ciclu. Dispozitivul (www.resperate.com) are autorizația Administrației pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite (FDA) "pentru a fi utilizat ca tratament de relaxare pentru reducerea stresului prin conducerea utilizatorului prin exerciții de respirație ghidate și monitorizate interactiv. Dispozitivul este indicat pentru utilizare numai ca tratament adjuvant pentru TA ridicată, împreună cu alte intervenții farmacologice și/sau nonfarmacologice." [29] Studiile asupra diferitelor modele sponsorizate de producător au descoperit că dispozitivul scade BP. Unele dintre aceste studii au fost publicate doar sub formă de rezumat. Cu toate acestea, trei studii randomizate nesponsorizate de producător nu au susținut această constatare. [30-32] Un grup afiliat la National Institutes of Health a efectuat un RCT de -respirație ghidată de dispozitiv (DGB) sau atenție pasivă la respirație la 40 de participanți cu hipertensiune sau prehipertensiune. TA din clinică de repaus a fost mai scăzută în grupul cu respirație ghidată de dispozitiv, la fel ca și PAS în ambulatoriu la amiază (numai la femei). Dar o estimare mai solidă „BP 24 de ore" nu a fost modificată de DGB. [32] În singurul studiu pe care l-am identificat, publicat după declarația AHA , DGB nu a fost eficient în scăderea TA. [33] Patruzeci și opt de pacienți cu diabet zaharat și hipertensiune arterială au fost înrolați în studiul care a comparat DGB față de simularea (ascultarea muzicii). După 8 săptămâni, DGB lentă nu a scăzut TAS sau PAD la birou în comparație cu controlul.

Au existat mai multe revizuiri sistematice și meta-analize cu privire la efectul de scădere a TA al DGB, inclusiv rezultate pozitive în declarația științifică AHA. O meta-analiză, care a inclus un total de 494 de participanți din opt studii, a constatat că utilizarea pe termen scurt a DGB scade semnificativ TAS și DBP (-3,7/2,5 mm Hg). Cu toate acestea, după excluderea a cinci studii sponsorizate sau care implică producător, nu a fost găsit niciun efect. [34] Autorii a două meta-analize mai recente, care au fost mai stricte în studiile incluse (n = 3 până la 5 cu un control activ, cum ar fi ascultarea muzicii necesară) pentru analize, au concluzionat că „tratamentul cu DGB nu a scăzut semnificativ TA de birou în comparație cu o procedură simulată sau terapie prin muzică" [35] și „nu există dovezi suficiente pentru a recomanda respirația ghidată de dispozitiv în tratamentul hipertensiunii". [36] Există o varietate de mici experimente cu privire la posibilele mecanisme prin care respirația lentă ar putea scădea TA, inclusiv contribuțiile de reducere a sensibilității chemoreceptorilor, modificări ale reflexelor autonome mediate de receptorii de întindere pulmonară,

antrenarea nucleilor sistemului nervos central și rezistența vasculară sistemică redusă și complianța arterială totală. [2] Pe baza dovezilor de la acea vreme, declarația științifică AHA a atribuit acestui DGB o recomandare de clasa IIA, nivelul de dovezi B pentru eficacitatea scăderii TA. Cu toate acestea, rezultatele unui singur studiu bine efectuat după 2013 și cele două meta-analize ulterioare pun la îndoială eficacitatea generală a acestei abordări. În lumina acestor constatări, sunt în mod clar necesare studii suplimentare înainte de a face recomandări ferme pentru acest tratament în practica clinică.

EXERCITA

Un număr mare de studii au examinat efectul exercițiilor asupra TA. În scopul acestui capitol, vom împărți exercițiul în exerciții aerobice dinamice sau de anduranță, exerciții dinamice de rezistență și exerciții izometrice.

Exerciții aerobice dinamice și de anduranță

Exercițiile aerobice implică mișcări regulate ale părților corpului (de exemplu, brațe sau picioare) care măresc volumul de muncă asupra -sistemului cardiovascular. Este convenabil și util să ne gândim la intensitatea exercițiilor aerobe în echivalente metabolice sau MET. Un MET reprezintă cantitatea de energie utilizată în repaus, iar două MET reprezintă de două ori mai multă cheltuială de energie pe unitatea de timp și așa mai departe. Exercițiile aerobice sunt recomandate pe scară largă în ghidurile contemporane. Cu toate acestea, ghidurile indică, de asemenea, că regimurile de exerciții fizice sunt contraindicate la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare instabile, incluzând, dar fără a se limita la, hipertensiune arterială severă necontrolată (TA ≥ 180/110 mm Hg). Au fost descrise condițiile în care testarea de stres ar trebui efectuată înainte de inițierea unui regim de exerciții fizice. [37]

Meta-analizele și recenziile sunt utile pentru a obține o idee generală a numeroaselor studii despre exercițiile aerobice și tensiunea arterială. O meta-analiză din 2007 a efectelor exercițiilor de anduranță asupra TA a constatat că exercițiul a redus semnificativ TA în repaus și ambulatoriu în timpul zilei. [38] O revizuire mai recentă (2010) a constatat din nou că exercițiile aerobice regulate au scăzut TA clinică. [39] Atât în meta-analiză din 2007, cât și în revizuirea din 2010, exercițiile aerobe au părut să reducă mai mult TA la pacienții cu hipertensiune arterială, comparativ cu cei fără hipertensiune arterială. Cinci studii mici la femei, revizuite sistematic în 2011, au arătat o schimbare nesemnificativă a TA ca răspuns la antrenamentul cu interval aerob de mers pe jos. Programele de mers pe jos au părut să reducă TA în aproximativ 9/27 de studii revizuite în 2010. Încercările mai mari cu intensitate sau frecvență crescută a exercițiilor fizice pentru perioade mai lungi au avut tendința să fie cele care au arătat un efect semnificativ. [40] Autorii au concluzionat că sunt necesare studii suplimentare de înaltă calitate. Cea mai cuprinzătoare și cea mai recentă meta-analiză a tuturor tipurilor de exerciții demonstrează în mod clar capacitatea exercițiilor aerobe de a scădea TA în decurs de 8 până la 12 săptămâni. [41] În 105 studii, exercițiile de anduranță au scăzut semnificativ TA cu 3,5/2,5 mm Hg. Efectul a fost mult mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă (-8,3/6,8 mm Hg).

Un studiu randomizat încrucișat recent al exercițiilor de intensitate mai mică sau de mare intensitate a arătat scăderi ale PAS clinic cu ambele tipuri de exerciții. Cu toate acestea, nu a existat nicio scădere a tensiunii arteriale medii ambulatorie de zi sau de noapte cu nicio formă de exercițiu. [42] Antrenamentul cu intervale aerobice (AIT) combină episoade de intensitate ridicată cu episoade de exerciții aerobice de intensitate scăzută. Cel puțin două studii randomizate au sugerat un avantaj al AIT față de exercițiul aerobic continuu. [43,44] Unii pacienți, desigur, au capacitatea limitată de a-și folosi picioarele, iar exercițiile aerobice ale extremităților superioare s-au dovedit, de asemenea, că scad TA. [45]

A fost studiată problema scăderii TA prin exerciții aerobice la diabeticii de tip 2. În studiul Early Activity in Type 2 Diabetes (ACTID), 593 de diabetici nou diagnosticați au fost randomizați să folosească un pedometru într-un program care a inclus consiliere intensă sau sfaturi dietetice standard sau intense. [46] Nu a existat nicio diferență în TAS sau TAD după 6 sau 12 luni,

chiar dacă participanții care foloseau pedometre și-au crescut pașii cu 17% în medie. Nu este clar dacă exercițiul a avut doar o „doză” prea mică pentru a fi eficient. Pot exista unele diferențe între bărbați și femei în răspunsul TA la exercițiul aerobic, femeile prezentând o scădere a TA cu rezistență în comparație cu exercițiile aerobice, iar bărbații răspunzând în mod similar la ambele tipuri de exerciții. [47] Declarația științifică AHA din 2013 recomandă cel puțin 30 de minute de exerciții aerobice de intensitate moderată pe zi, în majoritatea zilelor săptămânii. [2] Autorii au atribuit exercițiului aerobic dinamic o recomandare de clasa I, nivel de evidență A la cei pentru care nu este contraindicat . Analiza noastră a dovezilor din 2013, precum și a unui alt grup, confirmă aceste recomandări. [41,48] Indiferent dacă antrenamentul cu intensitate mare versus moderată (sau interval) este optim pentru scăderea tensiunii arteriale, precum și alte aspecte ale efectului doză-răspuns (adică durata ideală a exercițiului cumulat pe săptămână) și impactul potențial al diferitelor tipuri de activitate aerobă necesită investigații suplimentare.

Exercițiu de rezistență dinamică

Exercițiul de rezistență dinamică include activități precum întinderea benzilor sau ridicarea de greutăți. Mușchii sunt scurtați și prelungiți în acest proces. O meta-analiză din 2011 a constatat o reducere modestă, dar semnificativă statistic a TAS și TAD în studiile care au inclus pacienți prehipertensivi sau, în unele cazuri, hipertensivi. Din păcate, calitatea multor studii a fost slabă. O meta-analiză ulterioară s-a concentrat pe studiile în care TA a fost rezultatul principal și a ajuns la o concluzie diferită, negăsind niciun efect al exercițiului de rezistență dinamică asupra TA. Rămâne o anumită incertitudine cu privire la eficacitatea exercițiului de rezistență dinamică pentru a scădea TA și mecanismul prin care ar putea face acest lucru este puțin înțeles . Cu toate acestea, cea mai recentă meta-analiză și revizuirea sistematică a exercițiilor de rezistență dinamică susțin că poate scădea TA. [48] Efectul general estimat este ceva mai mic decât cel observat la exercițiul aerobic (-1,8/-3,2 mm Hg). Autorii Declarației științifice AHA din 2013 subliniază că nu a fost observat niciun semnal de rău în revizuirea literaturii. [2] Ei au atribuit exercițiului de rezistență dinamică o recomandare de clasa II, nivel de evidență B pentru scăderea TA. O revizuire a dovezilor și concluziilor la care au ajuns alții [48] întrucât declarațiile AHA susțin efectuarea de exerciții dinamice de intensitate moderată (de 2 până la 3 ori pe săptămână) sau adăugarea acestuia la un regim de antrenament aerobic, în scopul scăderii TA.

Exercițiu de rezistență izometrică

În această formă de exercițiu, mușchii sunt contractați la o tensiune constantă, dar fără a scurta lungimea mușchiului. Mânerul folosind un dinamometru comercial sau încordarea mușchilor de la picior au fost evaluate în diferite studii. Studiile mici disponibile au fost revizuite și evaluate în mai multe meta-analize, care au ajuns la concluzii similare că exercițiul de rezistență izometrică scade TA. [49,50]

Cea mai recentă meta-analiză publicată după declarația AHA demonstrează că exercițiul izometric poate fi chiar mai eficient pentru scăderea TA decât alte modalități de exerciții. În 11 studii cu 302 participanți, TA a fost redusă semnificativ cu 5,2/3,9 mm Hg. Ca și în cazul antrenamentului aerobic, pacienții cu hipertensiune au avut un răspuns mai robust. Cu toate acestea, trebuie reținute mai multe avertismente. În primul rând, TA crește în timpul încordării active a mușchilor, uneori într-o manieră pronunțată. Multe dintre studiile publicate au folosit exerciții izometrice de intensitate scăzută (mâner la 30% contracție voluntară maximă). Sunt necesare studii suplimentare mari pentru a evalua siguranța exercițiului izometric la pacienții cu hipertensiune arterială. Deși majoritatea RCT au investigat eficacitatea a 12 până la 15 minute de exercițiu izometric de 3 până la 5 ori pe săptămână, intensitatea optimă, frecvența , durata și grupele de mușchi în timpul exercițiului necesită mai multe investigații. În general, dovezile susțin o

efect, dar încă rămâne o relativă lipsă de încercări. Declarația științifică AHA a conferit un nivel de dovezi C cu o clasă de recomandare IIB exercițiilor izometrice. Puținele studii publicate de la declarație susțin, în general, eficacitatea acesteia pentru scăderea TA.

REZUMAT

O mare varietate de abordări adjuvante pentru scăderea TA au fost evaluate în ultimele decenii. Declarația științifică AHA publicată în 2013 oferă o revizuire și o descriere mai completă a abordărilor prezentate în acest capitol, precum și a altor modalități. În general, revizuirea noastră actualizată a dovezilor publicate susține în general concluziile anterioare (a se vedea Tabelul 29.1). Având în vedere sutele de milioane de oameni afectați de hipertensiune arterială în întreaga lume și faptul că este principalul factor de risc pentru morbiditate și mortalitate, sunt justificate studii suplimentare ale acestor abordări alternative pentru gestionarea hipertensiunii .

Referințe

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii și a vătămărilor atribuibile la 67 de factori de risc și grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. *Lancet* . 2012;380:2224-2260.
2. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Dincolo de medicamente și dietă: abordări alternative pentru scăderea tensiunii arteriale: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:1360-1383.
3. Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Răspunsul tensiunii arteriale la meditația transcendentală: o meta-analiză. *Sunt J hipertens* . 2008;21:310-316.
4. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, et al. Programe de reducere a stresului la pacienții cu tensiune arterială crescută: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Curr Hypertens Rep* . 2007;9:520-528.
5. Bai Z, Chang J, Chen C, și colab. Investigarea efectului meditației transcendentale asupra tensiunii arteriale: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Hum Hipertens* . 2015;29:653-662.
6. Hartley L, Mavrodaris A, Flowers N și colab. Meditația transcendentală pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare. *Cochrane Database Syst* Rev. 2014;12:Cd010359.
7. Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV și colab. Reducerea stresului în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare: studiu randomizat, controlat de meditație transcendentală și educație pentru sănătate la negri. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* . 2012;5:750-758.
8. Ospina MB, Bond K, Karkhaneh M, et al. Practici de meditație pentru sănătate: starea cercetării. *Evaluare Evid Rep Technol (Reprezentant complet)* . 2007:1-263.
9. Blom K, Baker B, How M, et al. Analiza hipertensiunii arteriale a reducerii stresului folosind meditația conștientă și yoga: rezultate din studiul controlat randomizat HARMONY. *Sunt J hipertens* . 2014;27:122-129.
10. Greenhalgh J, Dickson R, Dundar Y. Biofeedback pentru hipertensiune arterială: o revizuire sistematică. *J Hipertens* . 2010;28:644-652.
11. Nakao M, Yano E, Nomura S, et al. Efectele de scădere a tensiunii arteriale ale tratamentului cu biofeedback în hipertensiune arterială: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Hipertens Res* . 2003;26:37-46.
12. Cramer H, Haller H, Lauche R, et al. O revizuire sistematică și meta-analiză a yoga pentru hipertensiune arterială. *Sunt J hipertens* . 2014;27:1146-1151.
13. Posadzki P, Cramer H, Kuzdzal A, et al. Yoga pentru hipertensiune arterială: o revizuire sistematică a studiilor clinice randomizate. *Complement Ther Med* . 2014;22:511-522.
14. Wang J, Xiong X, Liu W. Yoga pentru hipertensiune arterială esențială: o revizuire sistematică. *PLoS ONE* . 2013;8:e76357.
15. Chu P, Gotink RA, Yeh GY și colab. Eficacitatea yoga în modificarea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare și sindromul metabolic: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Eur J Prev Cardiol* . 2016;23:291-307.
16. Wolff M, Rogers K, Erdal B și colab. Impactul unui scurt program de yoga la domiciliu asupra tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat în îngrijirea primară. *J Hum Hipertens* . 2016;30:599-605.
17. Cohen DL, Boudhar S, Bowler A, et al. Efectele tensiunii arteriale ale yoga, singur sau în combinație cu măsurile stilului de viață: rezultatele studiului privind modificarea stilului de viață și tensiunea arterială (LIMBS). *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2016;18:809-816.
18. Siu PM, Yu AP, Benzie IF, et al. Efectele yoga de 1 an asupra factorilor de risc cardiovascular la adulții de vârstă mijlocie și în vârstă cu sindrom metabolic: un studiu randomizat. *Diabetol Metab Syndr* . 2015;7:40.
19. Kanaya AM, Araneta MR, Pawlowsky SB, et al. Yoga restaurativă și factori de risc metabolici : studiul randomizat Practicing Restorative Yoga vs Stretching for the Metabolic Syndrome (PRYSMS). *J Complicații ale diabetului* . 2014;28:406-412.
20. Hagins M, Rundle A, Consedine NS, et al. Un studiu controlat randomizat care compară efectele yoga cu un control activ asupra tensiunii arteriale ambulatorie la persoanele cu prehipertensiune și hipertensiune în stadiul 1. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2014;16:54-62.
21. Jacob RG, Chesney MA, Williams DM, et al. Terapie de relaxare pentru hipertensiune arterială: efecte de proiectare și efecte de tratament. *Ann Behav Med* . 1991;13:5-17.
22. Eisenberg DM, Delbanco TL, Berkey CS și colab. Tehnici cognitiv-comportamentale pentru - hipertensiune: sunt eficiente? *Ann Intern Med* . 1993;118:964-972.
23. Dickinson H, Campbell F, Beyer F și colab. Terapii de relaxare pentru managementul hipertensiunii arteriale primare la adulți: o revizuire Cochrane. *J Hum Hipertens* . 2008;22:809-820.
24. Wang J, Xiong X, Liu W. Acupunctură pentru hipertensiune arterială esențială. *Int J Cardiol* . 2013;169:317-326.
25. Li DZ, Zhou Y, Yang YN și colab. Acupunctură pentru hipertensiune arterială esențială: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate de simulare. *Evid Based Complement Alternat Med* . 2014;2014:279478.
26. Zhao XF, Hu HT, Li JS și colab. Este acupunctura eficientă pentru hipertensiune arterială? O revizuire sistematică și meta-analiză. *PLoS ONE* . 2015;10:e0127019.
27. Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA, et al. Opriți hipertensiunea arterială cu Programul de cercetare în acupunctură (SHARP): rezultatele unui studiu clinic randomizat, controlat. *Hipertensiune arterială* . 2006;48:838-845.
28. Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Semnalizarea mecanică prin țesutul conjunctiv: un mecanism pentru efectul terapeutic al acupuncturii. *FASEB J* . 2001;15:2275-2282.

29. FDA. 510(k) Rezumat pentru InterCure, Ltd. *RESPeRATE* . 2002.
30. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, și colab. Efectul exercițiilor de respirație ghidate de dispozitiv asupra tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat. *J Hipertens* . 2007;25:241-246.
31. Altena MR, Kleefstra N, Logtenberg SJ, et al. Efectul exercițiilor de respirație ghidate de dispozitiv asupra tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat. *Presă de sânge* . 2009;18:273-279.
32. Anderson DE, McNeely JD, Windham BG. Efecte regulate ale exercițiilor de respirație lentă asupra tensiunii arteriale și a tiparelor de respirație în repaus. *J Hum Hipertens* . 2010;24:807-813.
33. Landman GW, Drion I, van Hateren KJ, et al. Respirația ghidată de dispozitiv ca tratament pentru hipertensiunea arterială în diabetul zaharat de tip 2: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat de simulare. *JAMA Intern Med* . 2013;173:1346-1350.
34. Mahtani KR, Nunan D, Heneghan CJ. Exerciții de respirație ghidate de dispozitiv în controlul tensiunii arteriale umane: revizuire sistematică și meta-analiză. *J Hipertens* . 2012;30:852-860.
35. Landman GW, van Hateren KJ, van Dijk PR și colab. Eficacitatea respirației ghidate de dispozitiv pentru hipertensiune arterială în studiile orb, randomizate, controlate activ: o meta-analiză a datelor individuale ale pacienților. *JAMA Intern Med* . 2014;174:1815-1821.
36. van Hateren KJ, Landman GW, Logtenberg SJ și colab. Exerciții de respirație ghidate de dispozitiv pentru tratamentul hipertensiunii arteriale: o privire de ansamblu. *Lumea J Cardiol* . 2014;6:277-282.
37. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. Stand de poziție al Colegiului American de Medicină Sportivă. Exerciții fizice și hipertensiune arterială. *Med Sci Sports Exercice* . 2004;36:533-553.
38. Fagard RH, Cornelissen VA. Efectul exercițiilor fizice asupra controlului tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* . 2007;14:12-17.
39. Cardoso Jr CG, Gomides RS, Queiroz AC, et al. Efectele acute și cronice ale exercițiilor aerobe și de rezistență asupra tensiunii arteriale ambulatorii. *Clinici (Sao Paulo, Brazilia)* . 2010;65:317-325.
40. Lee LL, Watson MC, Mulvaney CA, et al. Efectul intervenției pe jos asupra controlului tensiunii arteriale: o revizuire sistematică. *Int J Nurs Stud* . 2010;47:1545-1561.
41. Cornelissen VA, Smart NA. Antrenamentul de exerciții pentru tensiunea arterială: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Am Inima Asoc* . 2013;2:e004473.
42. Cornelissen VA, Arnout J, Holvoet P, et al. Influența exercițiilor fizice la intensitate mai mică și mai mare asupra tensiunii arteriale și a factorilor de risc cardiovascular la vârsta înaintată. *J Hipertens* . 2009:27753-27762.
43. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, et al. Efectele antrenamentului cu exerciții continue vs. intervale asupra tensiunii arteriale și rigidității arteriale în hipertensiunea tratată. *Hipertens Res* . 2010;33:627-632.
44. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, et al. Antrenamentul cu intervale aerobice reduce tensiunea arterială și îmbunătățește funcția miocardică la pacienții hipertensivi. *Eur J Prev Cardiol* . 2012;19:151-160.
45. Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, et al. Efectele cardiovasculare ale exercițiului aerobic la nivelul membrelor superioare la pacienții hipertensivi. *J Hipertens* . 2008;26:1336-1342.
46. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, et al. Dieta sau dieta plus activitate fizică versus îngrijire obișnuită la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticați: studiul controlat randomizat ACTID timpuriu. *Lancet* . 2011;378:129-139.
47. Collier SR, Frechette V, Sandberg K, et al. Diferențele de sex în hemodinamica de repaus și rigiditatea arterială după 4 săptămâni de antrenament de rezistență versus exerciții aerobice la indivizii cu pre-hipertensiune până la stadiul 1 de hipertensiune arterială. *Biol Sex Diferă* . 2011; 2:9.
48. Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, et al. Exercițiu pentru hipertensiune arterială: o actualizare a prescripțiilor care integrează recomandările existente cu cercetările emergente. *Curr Hypertens Rep* . 2015;17:87.
49. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC și colab. Antrenamentul cu exerciții izometrice pentru gestionarea tensiunii arteriale : o revizuire sistematică și meta-analiză. *Mayo Clin Proc* . 2014;89:327-334.
50. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G și colab. Antrenament cu exerciții izometrice pentru gestionarea tensiunii arteriale: o revizuire sistematică și meta-analiză pentru a optimiza beneficiile. *Hipertens Res* . 2016;39:88-94.

SECȚIUNEA VI

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII

30 Abordarea dificil de gestionat Hipertensiune arterială primară

Matthew J. Sorrentino și George L. Bakris

Hipertensiunea primară, anterior esențială, reprezintă aproximativ 90% din cazurile de hipertensiune arterială. Reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială primară reduce riscul de evenimente cardiovasculare (CV), inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă congestivă, precum și o reducere a dezvoltării și progresiei bolii renale cronice (IRC). Este important să se identifice în mod corespunzător - persoanele cu hipertensiune arterială și să se documenteze tipul de hipertensiune prezent. Toți pacienții hipertensivi trebuie să fie supuși unei evaluări a riscului CV. Implicarea organului țintă trebuie evaluată. Apoi poate fi formulată o abordare de tratament care individualizează tratamentul pe baza factorilor fiziopatologici și comorbidităților prezente. Acest capitol va sublinia evaluarea standard a unui pacient cu hipertensiune arterială primară și va trece în revistă strategiile de tratament care pot controla cu succes tensiunea arterială la marea majoritate a pacienților.

DEFINIȚIA HIPERTENSIUNII

Hipertensiunea arterială este, în general, definită ca valori persistente ale tensiunii arteriale de 140/90 mm Hg sau mai mari, mai mult de 50% din zi, obținute în condiții de măsurare adecvate. Hipertensiunea primară este tensiune arterială crescută în mod persistent, care nu este găsită secundar unor cauze identificabile, cum ar fi CKD, definită ca o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) sub 60 ml/min/1,73 m ^{2} sau boli endocrine.

Hipertensiunea arterială primară poate fi diagnosticată într-o varietate de situații cu diferite modele de variabilitate a presiunii (Tabel 30.1). *Hipertensiunea de haină albă* este definită ca o tensiune arterială măsurată în cabinetul unui medic în mod persistent cu 140/90 mm Hg sau mai mare, în timp ce măsurătorile tensiunii arteriale la domiciliu sunt în general mai mici de 135/85 mm Hg. O reacție de stres sau de alertă poate fi responsabilă pentru măsurătorile persistente crescute ale tensiunii arteriale la birou, deși nu se cunoaște un mecanism definitiv. *Hipertensiunea mascata* este inversul hipertensiunii de blană albă. Persoanele cu hipertensiune arterială mascată au măsurători ale tensiunii arteriale la birou de mai puțin de 140/90 mm Hg, dar setările de acasă sau de la locul de muncă demonstrează că măsurarea tensiunii arteriale în ambulatorie este constant crescută pe 24 de ore . - Hipertensiunea mascata poate fi de pana la 10% din populatie si este asociata cu un risc crescut de CV si cu progresia BRC. *Hipertensiunea sistolică izolată* este definită ca o tensiune arterială sistolică constantă de 140 mm Hg sau mai mare cu o tensiune diastolică.

tensiunea arterială sub 90 mm Hg. Acest model de hipertensiune arterială este relativ frecvent la persoanele cu vârsta peste 65 de ani din cauza pierderii complianței arterelor mai mari și este asociat cu o morbiditate CV crescută. *Hipertensiunea rezistentă* este definită ca tensiune arterială crescută, în ciuda tratamentului cu trei agenți antihipertensivi corespunzători în doze optime, unul dintre agenții antihipertensivi fiind un diuretic adecvat funcției renale. Mulți pacienți cu hipertensiune rezistentă pot fi tratați cu succes printr-un program antihipertensiv care combină stilul de viață și terapia farmacologică cu o înțelegere a fiziopatologiei de bază, cel mai probabil, care conduce la creșterea tensiunii arteriale. Următoarele secțiuni vor sublinia strategiile de diagnostic și tratament pentru spectrul pacienților hipertensivi primari.

CUM SE DIAGNOSTICĂ HIPERTENSIUNEA

Rețineți că hipertensiunea arterială și hipertensiunea arterială nu sunt neapărat același lucru. Creșterea tensiunii arteriale este un răspuns fiziologic normal la efort și stres. Hipertensiunea arterială sistemică este o afecțiune a creșterii persistente nonfiziologice a tensiunii arteriale. Reglarea tensiunii arteriale este complexă cu interacțiunea între numeroase sisteme hormonale, neurologice și endoteliale locale. Dezechilibrul în oricare dintre aceste sisteme de reglare poate fi asociat cu modificări ale tensiunii arteriale. Putem considera că măsurarea tensiunii arteriale este un biomarker atât pentru hipertensiune arterială, cât și pentru bolile cardiovasculare și renale. Măsurătorile tensiunii arteriale sunt atât indicatori de prognostic, cât și ținte de tratament și multe studii clinice au arătat că reducerea tensiunii arteriale crescute persistent reduce morbiditatea și mortalitatea asociate cu hipertensiunea arterială. Obiectivul optim al tratamentului continuă să fie modificat pe măsură ce studiile clinice suplimentare sunt finalizate și probabil va varia în funcție de comorbiditățile pacientului.

Înainte de a putea fi implementată o strategie de tratament, este important să se diagnosticheze corect și corect hipertensiunea arterială. Evaluarea unui pacient cu hipertensiune arterială include o revizuire atentă a factorilor de risc CV și evaluarea implicării organului țintă. Valorile crescute ale tensiunii arteriale trebuie înregistrate folosind

tehnică adecvată în cel puțin trei ocazii separate pentru a stabili o creștere persistentă a tensiunii arteriale, cu excepția cazului în care presiunea este semnificativ crescută (în general ≥ 180/110 mm Hg).

TABELUL 30.1 Definiții pentru hipertensiune arterială

TENSIUNEA ARTERIALĂ ESENTIALĂ HIPERTENSIUNEA	PRIMARĂ CONSISTENT ≥ 140/90 mm hg
Hipertensiune de haină albă	Tensiunea arterială ≥ 140/90 mm Hg la birou, dar normală la măsurătorile acasă
Hipertensiune mascată	Tensiunea arterială normală din clinică, tensiune arterială crescută constant la monitorizarea la domiciliu sau ambulatoriu a tensiunii arteriale
Tensiunea arterială sistolică izolată hipertensiune arterială	≥ 140 mm Hg, tensiune arterială diastolică ≤ 90 mm Hg
Hipertensiune arterială rezistentă	Tensiunea arterială crescută în ciuda tratamentului cu trei medicamente antihipertensive adecvate în doze optime, unul dintre agenții antihipertensivi fiind un diuretic

Tehnica adecvată de măsurare a tensiunii arteriale este esențială pentru a evita supra sau subdiagnosticul hipertensiunii (a se vedea capitolele 4 și 5 pentru o discuție aprofundată). Tehnica adecvată de măsurare a tensiunii arteriale poate ajuta la eliminarea atât a erorilor umane în măsurarea tensiunii arteriale, cât și a componentului reactiv responsabil pentru creșterea tensiunii arteriale peste tensiunea arterială bazală atunci când o persoană se află într-o stare relaxată. Dacă trei sau mai multe vizite la clinică documentează valori ale tensiunii arteriale care sunt de 140/90 mm Hg sau mai mari măsurate prin tehnica adecvată , se poate pune un diagnostic de hipertensiune arterială. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu sau monitorizarea ambulatorie poate fi utilizată pentru a diagnostica hipertensiunea arterială și poate fi utilă pentru diagnosticarea hipertensiunii de haină albă sau mascata.

Există o serie de dispozitive de măsurare a tensiunii arteriale, inclusiv manometrele mai vechi cu mercur, manometrele aneroide cu cadran în centru și dispozitivele electronice automate. Manometrul cu mercur a fost considerat standardul de aur pentru măsurarea tensiunii arteriale, dar din cauza preocupărilor legate de toxicitatea mercurului, este în mare parte indisponibil. Manometrele aneroide sunt în general precise, dar pot deveni inexacte în timp, subestimând de obicei tensiunea arterială. S-a presupus că dispozitivele electronice automate de măsurare a tensiunii arteriale sunt mai precise prin eliminarea erorii umane, dar sunt supuse acelorași inexactități în măsurarea tensiunii arteriale dacă nu se utilizează tehnica adecvată pentru obținerea tensiunii arteriale.

CUM SE MĂSURĂ TENSIUNEA ARTERIALE

Tehnica adecvată de măsurare a tensiunii arteriale este crucială pentru citiri precise ale tensiunii arteriale (a se vedea capitolele 4 și 5 pentru o discuție aprofundată). Tensiunea arterială se măsoară în general cu un pacient așezat confortabil cu ambele picioare pe podea și picioarele neîncrucișate. Pe măsură ce pacientul stă confortabil, luați în - considerare factorii care pot avea un impact asupra măsurării tensiunii arteriale, cum ar fi durerea, consumul recent de cafeină sau tutun, exerciții fizice recente sau utilizarea anumitor medicamente fără prescripție medicală, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Mediul clinic trebuie să fie relaxat și liniștit (vorbirea poate crește tensiunea arterială). Brațul care poartă manșeta tensiunii arteriale trebuie sprijinit (rezemat pe o masă) și relaxat (evitați încordarea mușchilor). Centrul manșetei tensiunii arteriale ar trebui să fie aproximativ la nivelul inimii. În mod ideal, pacientul ar trebui să fie relaxat și să stea liniștit timp de cel puțin 5 minute înainte de controlul tensiunii arteriale. Ar trebui să se obțină mai multe citiri ale tensiunii arteriale, fiecare cu aproximativ 60 de secunde între citiri. Prima citire a tensiunii arteriale este, în general, eliminată. Dacă următoarele două citiri se află la o distanță de 5 mm Hg una de alta, citirile pot fi mediate pentru măsurarea tensiunii arteriale. Dacă există o diferență mai mare de 5 mm Hg, se obțin citiri suplimentare ale tensiunii arteriale până când două citiri se află în interval. O măsurătoare a tensiunii arteriale trebuie făcută cu manșeta peste brațul gol și nu peste îmbrăcăminte. Se recomandă să luați citiri de la ambele brațe cel puțin la prima vizită pentru a determina dacă există diferențe semnificative între cele două brațe. În general, tensiunea arterială este puțin mai mare la brațul dominant.

Mulți pacienți sunt interesați de monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu. Pentru măsurarea exactă a tensiunii arteriale la domiciliu , este necesară o tehnică adecvată, la fel ca la birou. Un pacient va trebui să fie învățat cum să măsoare corect tensiunea arterială și să folosească dispozitivul de monitorizare la domiciliu. Valorile tensiunii arteriale la domiciliu tind să fie ușor mai mici decât citirile de la birou și unele recomandări sugerează că o tensiune arterială persistentă mai mare de 135/85 mm Hg la domiciliu să fie considerată hipertensiune arterială. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale este considerată a fi precisă și poate oferi informații despre tensiunea arterială nocturnă și poate diagnostica hipertensiunea cu haină albă sau mascată. Monitorizarea ambulatorie și la domiciliu a tensiunii arteriale se corelează bine dacă tensiunea arterială este măsurată corect.

EVALUAREA HIPERTENSIUNII

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială ar trebui să aibă o evaluare pentru cauzele secundare, implicarea organelor țintă și o evaluare a riscului CV. Cauzele secundare ale hipertensiunii trebuie luate în considerare la toți indivizii cu semne și simptome care sugerează o cauză secundară, cum ar fi hipokaliemia, precum și hipertensiunea rezistentă. O evaluare a implicării organului țintă poate fi individualizată în funcție de vârsta și examenul fizic al pacientului. Evaluarea screening de laborator ar trebui să includă electroliții și funcția rinichilor. O evaluare a microalbuminuriei poate fi luată în considerare la pacienții la care există îngrijorări cu privire la implicarea precoce a rinichilor sau la persoanele cu alte comorbidități care pot afecta rinichii, cum ar fi rezistența la insulină. O evaluare cardiacă poate fi luată în considerare dacă există semne și simptome care sugerează o boală cardiacă. O ecocardiogramă poate identifica hipertrofia ventriculară stângă și poate prezenta semne care sugerează boala ischemică. O ecografie poate măsura masa ventriculară stângă și poate evalua atât disfuncțiile sistolice, cât și diastolice.

O evaluare a hipertensiunii arteriale poate ajuta la determinarea unei strategii generale de tratament și poate implica anumite sisteme hormonale implicate în hipertensiune arterială. O evaluare atentă poate ajuta la determinarea dacă un pacient este sensibil la sare, hiperadrenergic (de exemplu, ritm cardiac ridicat în repaus, de obicei >84 bătăi pe minut), are suprastimulare a sistemului renină-angioten sin, sau are niveluri inadecvate de aldosteron. Aceste subtipuri hipertensive vor fi discutate mai târziu.

MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ

Modificarea stilului de viață este piatra de temelie a oricărei strategii de tratament a hipertensiunii arteriale. Al șaptelea raport al Comitetului Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC 7) a subliniat modificări ale stilului de viață pentru gestionarea hipertensiunii arteriale și reducerea preconizată a tensiunii arteriale care poate fi realizată cu fiecare intervenție (Tabelul 30.2). [1] Un program de modificare a stilului de viață poate fi strategia antihipertensivă inițială la pacienții cu tensiune arterială limită sau ușor crescută și fără indicații convingătoare pentru anumite medicamente sau dovezi de afectare a organelor țintă. În plus, un program de stil de viață va amplifica orice efect de scădere a tensiunii arteriale obținut de agenții farmacologici. Un program de stil de viață poate îmbunătăți treptat tensiunea arterială, pe măsură ce pacienții continuă să facă mișcare și să reducă greutatea. Este rezonabil să încerci un program de stil de viață timp de 3 până la 6 luni la persoane cu risc scăzut înainte de a te angaja la terapia farmacologică. În plus, ar putea fi posibilă oprirea anumitor agenți farmacologici la pacienții care aderă cu succes la un program de stil de viață. Este important de reținut că eficacitatea unui program de stil de viață este probabil proporțională cu efortul. Micile modificări ale stilului de viață vor duce doar la modificări minime ale tensiunii arteriale. În cele din urmă, un program de stil de viață poate reduce riscul CV independent de efectele de scădere a tensiunii arteriale.

TABLE 30.2 Lifestyle Modifications to Manage Hypertension

MODIFICATION	RECOMMENDATION	SBP REDUCTION
Weight reduction	Maintain normal body weight (BMI 18.5-24.9 kg/m^2)	5-20 mm Hg/10 kg weight loss
Adopt DASH eating plan	Consume a diet rich in fruits, vegetables, and low fat dairy products with reduced content of saturated and total fat	8-14 mm Hg
Dietary sodium reduction	Reduce dietary sodium intake to no more than 100 mmol/day (2.4 gm sodium or 6 gm sodium chloride)	2-8 mm Hg
Physical activity	Engage in regular aerobic physical activity such as brisk walking (at least 30 min/day most days of the week)	4-9 mm Hg
Moderation of alcohol consumption	Limit consumption to no more than 2 drinks per day in men and no more than 1 drink per day in women and lighter weight individuals	2-4 mm Hg

BMI, Body mass index; *DASH,* dietary approach to stop hypertension; *SBP,* systolic blood pressure.
(From Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA. *2003;289:2560-2572.)*

TABELUL 30.3 Indicații convingătoare pentru clasele individuale de medicamente

INDICAȚIE IMPLICATĂ	DIURETIC	BB	ACEi	ARB	CCB	ALDO ANT
Insuficiență cardiacă	X	X	X	X		X
Post MI		X	X			XX
Risc CAD ridicat	X	X	X		X	
Diabet	X	X	X	X	X	
CKD			X	X		
Prevenirea recurentei AVC	X				X	

ACEi, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; *Aldo Ant,* antagonist al aldosteronului; *ARB,* blocant al receptorilor de angiotensină; *BB,* beta-blocant; *CAD,* boala coronariană; *CCB,* blocant al canalelor de calciu, *CKD,* boală cronică de rinichi; *CVA,* accident cerebrovascular; *IM,* infarct miocardic.
(Din Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA . *2003;289:2560-2572.)*

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL HIPERTENSIUNII

Indicații convingătoare

Alegerea agenților farmacologici depinde de prezența implicării organului țintă și de indicațiile convingătoare pentru anumite medicamente. Raportul JNC 7 a enumerat șase indicații convingătoare și medicamente recomandate atât pentru tratarea hipertensiunii arteriale, cât și a stării clinice (Tabelul 30.3) . [1] Selecția de medicamente pentru indicațiile convingătoare s-a bazat pe datele rezultate din studiile clinice. Este rezonabil să se extindă ideea de indicații convingătoare pentru a include pacienții care au comorbidități similare. De exemplu, pacienții cu obezitate și rezistență la insulină pot beneficia de agenții recomandați pentru tratamentul tensiunii arteriale în diabet. Mai mult, algoritmul de către membrii panelului numiți în JNC 8 are o abordare bazată pe dovezi pentru gestionarea hipertensiunii primare, care este semnificativă (Fig. 30.1). [2]

Cauze secundare ale hipertensiunii arteriale

Cauzele secundare ale hipertensiunii arteriale sunt discutate în detaliu în capitolele 8 până la 11 . Acestea trebuie luate în considerare la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, în special la cei cu hipokaliemie dificil de tratat. Cea mai frecventă cauză secundară a - hipertensiunii arteriale este:

- Hiperaldosteronism primar: Acești pacienți nu au, în general, edem secundar capacității rinichilor de a scăpa de efectele aldosteronului, dar de obicei au niveluri inadecvate de potasiu seric, în ciuda suplimentării cu potasiu din diuretice. Diagnosticul diferențial major

  aici este un aport ridicat de sodiu cu edem asociat pedalei și potasiu ușor de corectat cu suplimentare.

Cauzele secundare mai puțin frecvente sunt:

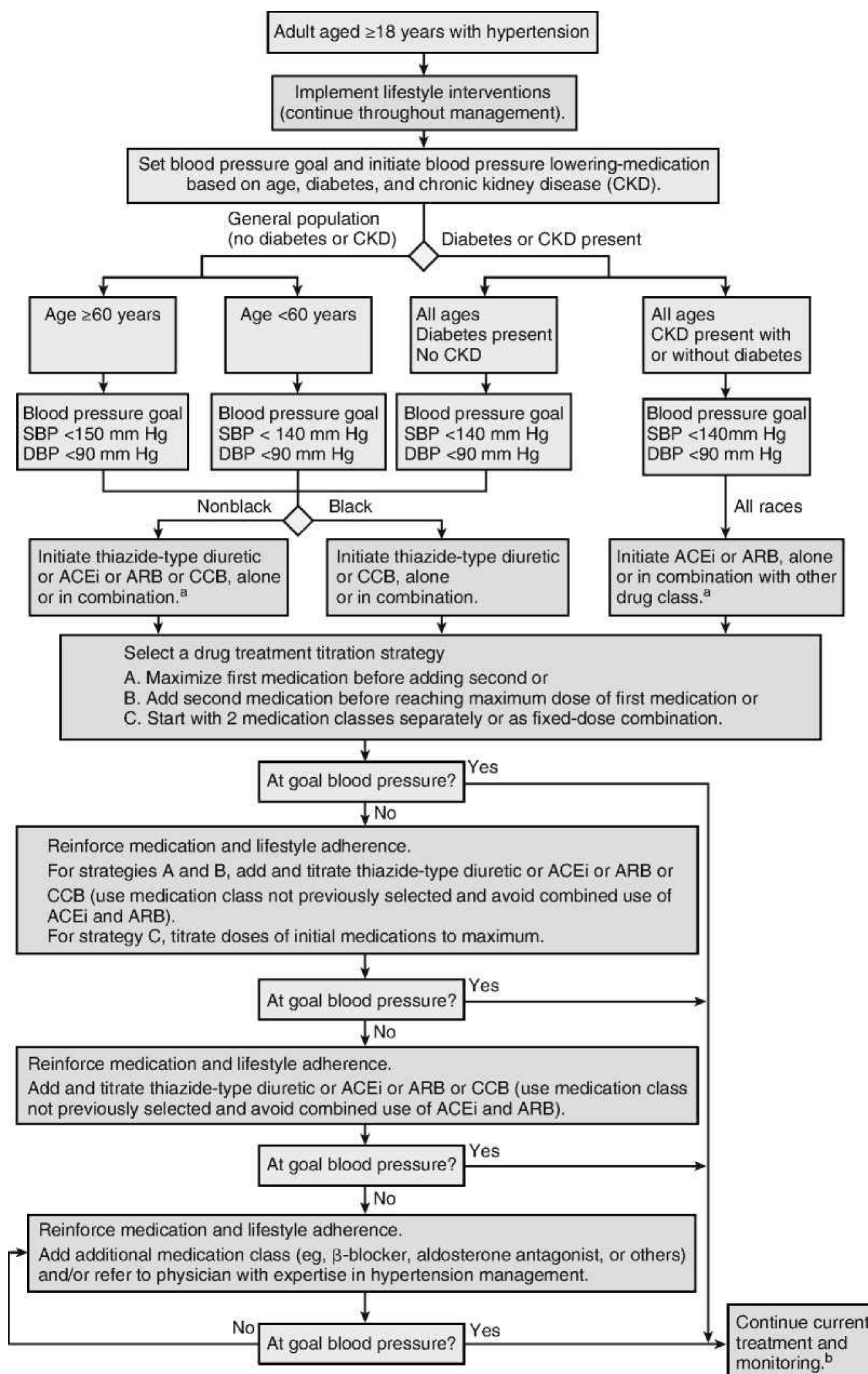
- Boala parenchimoasă renală: diagnosticată prin teste de sânge și urină și cel mai frecvent observată la fumătorii cu valori ridicate ale colesterolului.
- Hipertensiune arterială renovasculară: Luați în considerare pacienții cu bruituri renale sau boală aterosclerotică extinsă cunoscută, disfuncție renală avansată sau înrăutățire a funcției renale atunci când sunt tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocant al receptorilor angiotensinei (BRA).
- Feocromocitom: Luați în considerare la persoanele cu hipertensiune arterială labilă și simptome hiperadrenergice marcate.
- Coarctația aortei: diagnosticată prin măsurarea tensiunii arteriale la brațe și picioare; cel mai frecvent întâlnit la adulții tineri și adolescenți.

Hipertensiunea arterială rezistentă este un diagnostic de excludere și toate celelalte cauze trebuie excluse. Există multe afecțiuni comorbide care pot contribui la hipertensiune arterială rezistentă și ar trebui să fie depistate la persoana potrivită. Sindromul de apnee în somn este asociat cu hipertensiune arterială rezistentă și cu tratament poate duce la un răspuns îmbunătățit al tensiunii arteriale. Pacienții cu rezistență la insulină au o incidență mai mare a hipertensiunii arteriale. Anumite medicamente pot crește tensiunea arterială, pot cauza retenție de lichide sau pot interfera cu agenții de scădere a tensiunii arteriale, inclusiv - medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Tratarea afecțiunilor comorbide sau oprirea medicamentelor care interferează poate duce la un control mai bun al tensiunii arteriale.

Pacientul sensibil la sare

Există o asociere binecunoscută între aportul de sodiu și hipertensiune arterială. Studiul International Study of Salt and Blood Pressure (INTERSALT) a arătat în mod convingător o relație între consumul de sare și tensiunea arterială. [3] S-a observat că anumiți indivizi par a fi mai sensibili la sare. Sensibilitatea la sare este definită ca deplasarea curbei de răspuns la doză între o anumită cantitate de aport de sodiu și creșterea tensiunii arteriale. Această curbă se deplasează spre stânga, ceea ce înseamnă că este necesară o cantitate mai mică de sare pentru a crește tensiunea arterială. Persoanele cu BRC și cei mai în vârstă (peste 70 de ani) sunt sensibil sensibil la sare. Pacienții afro-americani au o prevalență ridicată a sensibilității la sare. Hipertensiunea arterială rezistentă poate fi un marker al sensibilității la sare. La acești indivizi, aportul în exces de sodiu duce la creșterea volumului, ceea ce crește tensiunea arterială.

Abordarea inițială a pacientului cu volum sensibil la sare este de a reduce aportul de sodiu. Aportul zilnic de sodiu pentru adulți în SUA este în medie de aproximativ 3400 mg pe zi și mulți pacienți hipertensivi au un aport semnificativ mai mare decât media. Rămâne controverse cu privire la aportul zilnic recomandat de sodiu. Raportul JNC 7 și



SMOCHIN. 30.1 2014 Algoritmul de management al ghidului pentru hipertensiune arterială. [a] Inhibitorii ECA și ARA nu trebuie utilizați în asociere. [b] Dacă tensiunea arterială nu reușește să fie menținută la obiectiv, reintroduceți algoritmul, acolo unde este cazul, pe baza planului terapeutic individual curent. *IECA,* inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocant al receptorilor de angiotensină; *CCB,* calciu și blocant de canale; *DBP,* tensiune arterială diastolică; *SBP,* tensiune arterială sistolica. *(De la James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014, ghid bazat pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8).* JAMA. *2014;311:507-520.)*

Institutul de Medicină a recomandat ca aportul zilnic de sodiu să nu depășească 2400 mg. [1] Ghidurile dietetice americane pentru americani (DGA) au recomandat un aport de sodiu mai mic de 1500 mg pe zi pentru persoanele cu hipertensiune arterială și anumite grupuri cu risc ridicat, inclusiv afro-americani, pacienții cu diabet sau boli de rinichi și persoanele cu vârsta peste 50 de ani. [4] Această recomandare rămâne totuși controversată, deoarece anumite studii populaționale au observat o curbă în formă de J cu un aport scăzut de sodiu asociat cu o mortalitate CV crescută. [5] Motivele propuse pentru care un aport scăzut de sodiu poate crește mortalitatea CV includ activarea renină-angiotensinei și a sistemului nervos simpatic cu restricție excesivă de sodiu.

Terapia diuretică este tratamentul farmacologic recomandat pentru persoanele sensibile la sare cu volum crescut, care nu pot reduce tensiunea arterială numai prin dietă și restricție de sare. Mulți agenți antihipertensivi devin mai puțin eficienți atunci când un pacient are volumul extins. Adăugarea unui diuretic poate duce la un efect sinergic atunci când este combinată cu un agent suplimentar. Este puțin probabil să se poată realiza un control adecvat al tensiunii arteriale fără a se obține o stare euvolemică. Tiazidele sau diureticele de tip tiazidic (clortalidonă și indapamidă) sunt diureticele de elecție, diureticele de tip tiazidic având cele mai bune date de rezultat (vezi capitolul 18). Hidroclorotiazida (HCTZ) este un diuretic tiazidic utilizat în mod obișnuit, dar este posibil să nu atingă euvolemie la mulți pacienți, deoarece are un timp de înjumătățire scurt și o relativă lipsă de eficacitate în rândul celor cu un eGFR mai mic de 45 ml/min/1,73 m^2. Clortalidona și indapamida au timpi de înjumătățire eficient mai lung de aproape 72 de ore pentru chlortha lidona și peste 24 de ore pentru indapamidă și pot obține un efect natriuretic mai susținut față de hidroclorotiazidă. Diureticele de tip tiazidic sunt preferate pentru multe persoane care rămân în volum extins la diureticele mai slabe.

Clortalidona se administrează la 12,5 până la 25 mg pe zi; indapamida se administrează la 1,25 până la 2,5 mg pe zi. Datorită timpului lung de înjumătățire al acestui agent, la persoanele sensibile se poate lua în considerare dozarea la două zile sau la trei zile. Clortalidona și indapamida sunt mai eficiente decât HCTZ la pacienții cu insuficiență renală până la eGFR de 25 până la 30 ml/min/1,73 cm^2. [6,7]

Pacientul hiperadrenergic

Mulți pacienți prezintă o tensiune arterială crescută și simptome de palpitații, ritm cardiac rapid, dureri de cap, oboseală și diaforeză. Mulți pacienți descriu tensiunea arterială labilă care se poate corela cu modificări ale ritmului cardiac. Dacă simptomele sunt excesive, se poate lua în considerare un tratament pentru un feocromocitom. Un feocromocitom poate fi diagnosticat prin măsurarea plasmei sau a unei colecții de urină de 24 de ore de metanefrine. În majoritatea cazurilor, această evaluare va fi negativă pentru un feocromocitom, deoarece reprezintă doar 0,1% din toate etiologiile hipertensiunii secundare. Acești indivizi pot avea anomalii în structura și funcția receptorilor adrenergici care explică sensibilitățile diferite la intervalele normale de ecolamine de pisică și conduc la simptome exagerate.

Un program de modificare a stilului de viață este recomandarea inițială de tratament în abordarea pacientului hiperadrenergic. Un program de exerciții fizice poate avea succes în reducerea simptomelor hiperadrenergice în timp. Se recomandă exercițiul aerobic cardiac submaximal în majoritatea zilelor săptămânii, timp de minim 30 de minute pe zi . Se recomandă exercițiile pentru partea superioară a corpului și de bază cel puțin două zile pe săptămână. Pacienții ar trebui să evite stimulente precum cofeina. Dacă un program de modificare a stilului de viață nu este eficient în reducerea simptomelor și normalizarea tensiunii arteriale, beta-blocarea în doză mică poate fi o terapie foarte eficientă. Mulți dintre acești pacienți vor răspunde foarte bine la doze mai mici decât media de un beta-blocant de obicei mai mici decât se aștepta pentru a reduce tensiunea arterială la pacienții hipertensivi. Mulți pacienți cu simptome hiperadrenergice dezvoltă oboseală semnificativă cu doze mai mari de beta-blocante, ceea ce le poate limita utilizarea.

Atenololul a fost un beta-blocant utilizat în mod obișnuit pentru tratarea hipertensiunii arteriale și funcționează bine la pacienții hiperadrenegici, datorită penetranței minime a sângelui în creier și a unui profil scăzut de efecte secundare. Au existat îngrijorări cu privire la eficacitatea atenololului ca agent antihipertensiv, deoarece metaanalizele au sugerat că atenololul poate fi inferior altor clase de medicamente antihipertensive în reducerea accidentului vascular cerebral și a mortalității. [8] Cu toate acestea, atenololul trebuie administrat de două ori pe zi la persoanele cu funcție renală normală și probabil că a fost subdozat în multe dintre studiile reprezentate în meta-analiză. Datele care utilizează măsurătorile ambulatorii ale tensiunii arteriale de 24 de ore demonstrează un efect al atenololului asupra tensiunii arteriale care durează aproximativ 13 ore, comparativ cu 23 de ore pentru succinatul de metoprolol. Acest lucru poate explica o diferență de până la 9 mm Hg în tensiunea arterială dimineața devreme între acești doi agenți într-un moment în care riscul CV este cel mai mare. [9] În plus, beta-blocantele cu activitate vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul, pot avea o eficiență mai mare în scăderea tensiunii arteriale și, prin urmare, pot obține o reducere mai mare a riscului de evenimente CV.

Un subgrup de pacienți hiperadrenegici este pacientul care are factori de stres psihosocial mari care pot contribui la creșterea tensiunii arteriale. Stresul cronic la locul de muncă definit ca muncă cu solicitări psihologice ridicate, dar luarea deciziilor scăzute a fost asociată cu boala CV, considerată a fi determinată parțial de creșterea tensiunii arteriale ca urmare a stimulării neuroendocrine. [10] Mulți pacienți au observat o creștere semnificativă a tensiunii arteriale la locul de muncă în comparație cu măsurătorile efectuate acasă. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale poate fi necesară pentru a diagnostica creșterea tensiunii arteriale indusă de stresul de muncă. Tratamentul cu un beta-blocant sau un blocant al canalelor de calciu care limitează rata, cum ar fi verapamilul, înainte de munca în schimburi, poate reduce creșterea tensiunii arteriale indusă de stres. Pentru aceste persoane, un agent cu acțiune mai scurtă poate fi preferat pentru a evita hipotensiunea atunci când nu este de la serviciu.

Obezitatea, inflamația și pacientul activat cu renină angiotensină

Obezitatea și citokinele inflamatorii subiacente sunt asociate cu un risc crescut de boală CV. Adipozitatea viscerală sau intraabdominală este mai activă din punct de vedere metabolic decât acumularea de grăsime subcutanată. Adipozitatea viscerală se corelează cu markeri de dislipidemie, hipertensiune arterială, rezistență la insulină și inflamație . Adipozitatea viscerală poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii prin eliberarea acizilor grași liberi și a mediatorilor inflamatori în circulație și modificarea nivelurilor de citokine adipo care pot duce la disfuncția endotelială. De asemenea, s-a constatat că țesutul adipos visceral exprimă și secretă factori cu funcție endocrină, inclusiv proteine ale sistemului renină -angiotensină (RAS), inclusiv renina, angiotensinogenul, angiotensina I, angiotensina II și aldosteronul. [11] Angiotensina II mediază efectele sistemului renină-angiotensină prin creșterea vasoconstricției și promovează secreția de aldosteron și reabsorbția de sodiu și apă contribuind la creșterea tensiunii arteriale.

Eliberarea reninei din rinichi este, în mod normal, un proces regulat, cu bucle de feedback negativ care pot reduce excreția de renină atunci când perfuzia renală este normalizată prin extinderea volumului și vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare. Eliberarea hormonilor RAS din țesutul adipos visceral, în schimb, este o secreție nereglementată și poate duce la suprastimularea cronică a RAS în ciuda expansiunii de volum și a creșterii tensiunii arteriale.

Suprastimularea sindromului renină-angiotensină este o contribuție importantă la hipertensiune arterială la un număr mare de pacienți hipertensivi, în special la pacienții cu adipozitate viscerală în exces. Studiile comunitare ale pacienților hipertensivi netratați sugerează că până la 70% dintre pacienți pot avea niveluri medii sau ridicate de renină. [12] În plus, cantitățile în exces de aldosteron sunt produse pe cale viscerală și, eventual, subcutanată

adipocitele pot contribui la hipertensiune arterială la acești indivizi . Pentru acești pacienți, nivelurile de renină ar fi trebuit să fie scăzute, deoarece tensiunea arterială crescută și extinderea volumului ar fi trebuit să funcționeze ca un feedback negativ la rinichi, suprimând - producția de renină de către celulele juxtaglomerulare. Nivelurile medii sau ridicate ale reninei sugerează o anomalie în bucla de feedback negativ sau producția extrarenală de renină care nu este supusă unui mecanism de feedback negativ.

Este rezonabil să se considere adipozitatea viscerală ca o indicație convingătoare pentru utilizarea unui inhibitor ACE sau a unui ARB ca terapie de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii, deoarece acești pacienți au probabil suprastimularea sistemului RAS ca mecanism patofiziologic de bază pentru hipertensiune . În plus, pacienții cu adipoziție viscerală au o incidență mai mare de a dezvolta diabet zaharat. Inhibitorii ECA sau ARA pot reduce incidența diabetului în comparație cu placebo, diureticele sau beta-blocantele. [13] În cazurile de hipertensiune arterială mai rezistentă, utilizarea unui antagonist mineralocorticoid (spironolactonă sau eplerenonă) trebuie adăugată la blocantul RAS pentru a bloca efectele aldosteronului.

Pacientul cu aldosteron necorespunzător

Hiperaldosteronismul primar se caracterizează prin hipertensiune arterială rezistentă, extindere a volumului și hipokaliemie relativă și este cea mai frecventă cauză secundară a hipertensiunii arteriale. Mulți mai mulți pacienți, totuși, vor avea niveluri de aldosteron în intervalul normal superior sau ușor crescut care nu este în concordanță cu hiperaldosteronismul primar. Acești pacienți pot fi similari cu pacienții cu suprastimulare a sistemului renină-angiotensină deoarece angiotensina II este un stimul major pentru eliberarea de aldosteron din glanda suprarenală. Mulți dintre acești pacienți, totuși, vor avea renina scăzută din cauza expansiunii de volum de la aldosteronul crescut inadecvat, care suprimă eliberarea de renină din rinichi. Excesul de - aldosteron ca factor care contribuie la creșterea tensiunii arteriale - trebuie luat în considerare la pacienții hipertensivi care au hipertensiune arterială rezistentă, rețin lichide sau sunt hipokaliemici. Unii dintre acești pacienți pot deveni semnificativ hipokaliemici cu terapia diuretică. Luați în considerare un aldosteron necorespunzător la pacienții cu doze mari de blocanți ai RAS care pot necesita suplimente de potasiu sau care au niveluri serice de potasiu scăzute, normale sau sub normale.

Blocarea aldosteronului este o strategie eficientă de tratament pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. O abordare de tratament a hipertensiunii arteriale rezistente începe de obicei cu o combinație de doze complete de un blocant RAS, un blocant al canalelor de calciu și un diuretic. La pacienții cu volum crescut, schimbarea diureticului cu clortalidonă sau indapamidă cu acțiune mai lungă poate duce frecvent la un control mai bun al tensiunii arteriale. Analiza participanților la studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes - Brațul de scădere a tensiunii arteriale care au primit spironolactonă ca agent antihipertensiv de a patra linie pentru tensiunea arterială necontrolată a arătat că o doză medie de 25 mg a redus semnificativ tensiunea arterială cu aproximativ 22 mm Hg. [14] Mai recent, studiul pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale cu terapie bazată pe algoritm (PATHWAY-2) a încercat să determine tratamentul medicamentos optim pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă și a comparat spironolactona cu placebo, doxazosin și bisoprolol. [15] Spironolactona a fost cel mai eficient tratament pentru tensiunea arterială. Răspunsul s-a dovedit a fi invers legat de activitatea reninei plasmatice, sugerând că expansiunea de volum din excesul de aldosteron și retenția de sodiu în exces este responsabilă pentru hipertensiunea rezistentă.

Pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă care par a fi volumul expandat, se recomandă adăugarea de spironolactonă 25 mg zilnic. Suplimentele cu potasiu sunt de obicei oprite. Pentru pacienții cu insuficiență renală cronică, 12,5 mg pot fi

utilizat ca doză inițială pentru a evita hiperkaliemia. Factorii de risc pentru hiperkaliemie sunt un eGFR mai mic de 45 mg/min/1,73 ^{2} și/sau un potasiu seric de 4,5 mEq/L în timpul tratamentului cu diuretice adecvate pentru funcția rinichilor. [16] Acești pacienți ar trebui instruiți cu privire la dietele sărace în potasiu deoarece 90% din excreția de potasiu se face prin rinichi și doar 10% din intestin. Spironolactona poate fi titrată la o doză de diuretic de 50 mg pe zi pentru o eficacitate suplimentară sau dacă nivelul de potasiu rămâne la niveluri cu mult sub 4,8 mEq/L. Un efect secundar comun al spironolactonei la bărbați este ginecomastia . Eplerenona este un antagonist selectiv al aldosteronului care are mult mai puțină afinitate pentru receptorii de androgeni și progesteron și evită efectele secundare observate cel mai frecvent la spironolactona . Eplerenona nu este la fel de eficientă ca spironolactona, așa că se recomandă să începeți cu o doză zilnică de 50 mg.

ȚINTE DE TRATAMENTUL TENSIUNII ARTERIALE

Țintele de tratament pentru tensiunea arterială au evoluat pe măsură ce studiile de tratament mai noi au încercat să definească obiective optime în diferite populații. Un obiectiv țintă de tratament de mai puțin de 140/90 mm Hg a fost recomandat de liniile directoare anterioare ale JNC. Studiile epidemiologice sugerează că pot fi obținute beneficii suplimentare cu ținte de tratament chiar mai mici de 120/80 mm Hg. [17] Este important, totuși, să nu extrapolăm datele observaționale cu studii de tratament. Un raport al membrilor panelului numiți la JNC 8 a evaluat studii majore de tratament la persoane cu vârsta de 60 de ani și peste și a recomandat tratarea la un obiectiv de tensiune arterială mai mic de 150/90 mm Hg. [2] Brațul de tensiune arterială al studiului ACCORD a evaluat ținta de tratament de mai puțin de 120 mm Hg sistolică în comparație cu terapia standard cu o țintă de presiune sistolica mai mică de 140 mm Hg la pacienții diabetici cu risc ridicat și nu a găsit nicio reducere a evenimentelor CV fatale și nefatale în cohorta țintă a tensiunii arteriale inferioare. [18] Există totuși îngrijorare cu această concluzie, deoarece brațul ACCORD de tensiune arterială nu a fost alimentat adecvat pentru a detecta un efect de rezultat CV la ținta inferioară. În schimb, studiul SPRINT a evaluat indivizi cu risc CV crescut fără diabet și a constatat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiace la pacienții tratați la o țintă de mai puțin de 120 mm Hg sistolică, comparativ cu mai puțin de 140 mm Hg sistolică. [19] Aceste studii sugerează că obiectivele de tratament al tensiunii arteriale pot diferi în funcție de caracteristicile pacientului, iar ghidurile viitoare vor defini probabil obiective diferite pentru diferite grupuri.

REZUMAT

Înțelegerea fiziopatologiei hipertensiunii arteriale esențiale poate duce la o abordare rațională a tratamentului pentru controlul tensiunii arteriale. Tensiunea arterială este reglată de mai multe sisteme sistemice și locale, așa că este puțin probabil să existe o singură anomalie patofiziologică subiacentă responsabilă pentru dezvoltarea - hipertensiunii. O strategie de a viza sistemul care cel mai probabil influențează creșterea tensiunii arteriale ar trebui să fie cea mai de succes abordare de tratament. Pacientul sensibil la sare ar trebui să reducă aportul de sodiu. Diureticele cu acțiune prelungită, cum ar fi clortalidona și indapamida, sunt mai eficiente decât agenții cu acțiune scurtă și au mai multe șanse să atingă o stare euvolemică. Pacientul hiperadrenergic va răspunde bine la beta-blocare. Pacientul cu obezitate viscerală este probabil să aibă un sistem renină-angiotensină activat inadecvat și va răspunde la o strategie care utilizează un blocant RAS. Luați în considerare creșterea inadecvată a aldosteronului în volumul pacientului cu hipokaliemie expandată. Pacientul hipertensiv rezistent poate fi tratat eficient cu un blocant RAS în doză completă, un blocant al canalelor de calciu, un diuretic cu acțiune prelungită și un blocant al aldosteronului. Cu această abordare, majoritatea pacienților hipertensivi pot fi tratați cu succes fără a se baza pe agenți antihipertensivi de gradul doi, cum ar fi agoniști adrenergici cu acțiune centrală și vasodilatatoare periferice, evitând astfel efectele secundare ale acestor clase de medicamente.

Referințe

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2572.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
3. Intersalt: un studiu internațional al excreției electroliților și al tensiunii arteriale. Rezultate pentru excreția urinară de sodiu și potasiu pe 24 de ore. Grupul de Cercetare Cooperativă Intersalt. *BMJ* . 1988;297:319-328.
4. Strom BL, Anderson CA, Ix JH. Reducerea sodiului în populații: informații de la comitetul Institutului de Medicină. *JAMA* . 2013;310:31-32.
5. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Excreția urinară de sodiu și potasiu, mortalitate și evenimente cardiovasculare. *N Engl J Med* . 2014;371:612-623.
6. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone pentru hipertensiune arterială slab controlată în boala cronică de rinichi: un studiu pilot intervențional. *Sunt J Nephrol* . 2014;39:171-182.
7. Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Indapamida este superioară tiazidei în menținerea funcției renale la pacienții cu insuficiență renală și hipertensiune arterială sistemică. *Am J Cardiol* . 1996;77:23B-25B.
8. Ong HT. Beta-blocante în hipertensiune arterială și boli cardiovasculare. *BMJ* . 2007;334:946-949.
9. Sarafidis P, Bogojevic Z, Basta E, Kirstner E, Bakris GL. Eficacitatea comparativă a două beta-blocante diferite asupra controlului tensiunii arteriale pe 24 de ore. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:112-118.
10. Figueredo VM. A sosit momentul ca medicii să ia seama: impactul factorilor de stres psihosocial asupra inimii. *Am J Med* . 2009;122:704-712.
11. Kershaw EE, Flier JS. Țesutul adipos ca organ endocrin. *J Clin Endocrinol Metab* . 2004;89:2548-2556.
12. Consilierul MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Nivelurile activității reninei plasmatice la - persoanele hipertensive: gama lor largă și lipsa de suprimare la diabetici și la majoritatea pacienților vârstnici. *Sunt J hipertens* . 2004;17:1-7.
13. Elliott WJ, Meyer PM. Diabet incident în studiile clinice cu medicamente antihipertensive: o meta-analiză de lucru în rețea. *Lancet* . 2007;369:201-207.
14. Chapman N, Dobson J, Wilson S, și colab. Efectul spironolactonei asupra tensiunii arteriale la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2007;49:839-845.
15. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactonă versus placebo, bisoprolol și doxazosin pentru a determina tratamentul optim pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente (PATHWAY-2): un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. *Lancet* . 2015;386:2059-2068.
16. Lazich I, Bakris GL. Predicția și gestionarea hiperkaliemiei pe spectrul bolilor cronice de rinichi. *Semin Nefrol* . 2014;34:333-339.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* . 2002;360:1903-1913.
18. Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab. Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2010;362:1575-1585.
19. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK și colab. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.

31 Hipertensiunea arterială în cardiopatia ischemică

Steven M. Smith și Carl J. Pepine

Hipertensiunea arterială și boala cardiacă ischemică (IHD) sunt strâns legate și cele două apar frecvent, în special la populațiile în vârstă. Ambele afecțiuni cauzează sau contribuie la dizabilități și mortalitate substanțiale la nivel mondial [1,2] și ambele sunt responsabile pentru utilizarea substanțială a asistenței medicale și povara economică. IHD afectează doar aproximativ 6% dintre adulții din Statele Unite, dar este principala cauză proximă de deces în SUA, cu o rată a mortalității ajustată în funcție de vârstă de aproximativ 170 la 100.000 de ani-persoană în rândul populației adulte generale. [3] Mai mult, hipertensiunea arterială cu IHD este printre cele mai răspândite diade și, împreună cu hiperlipidemia, cea mai răspândită triadă în populația noastră Medicare. [4]

Numeroase mecanisme fiziopatologice contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale (vezi capitolul 5) și la afectarea organelor asociate, inclusiv IHD. Astfel de mecanisme includ activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină angiotensină aldosteron (RAAS), creșterea rigidității vaselor de conductă, disfuncția endotelială, creșterea mediatorilor inflamatori, modificări hemodinamice și reducerea rezervei sau activității vasodilatatoare. Cu toate acestea, hipertensiunea, în sine, promovează, de asemenea, în mod direct dezvoltarea IHD prin mecanisme care afectează echilibrul dintre - cererea și oferta miocardică de oxigen. De exemplu, orice creștere a tensiunii arteriale sistolice (TA) crește necesarul de oxigen al miocardului, în timp ce creșterile mai cronice ale tensiunii arteriale favorizează leziunile endoteliale, ducând la eliberarea afectată a vasodilatatorului (de exemplu, oxid nitric) și eliberarea crescută a mediatorilor inflamatori care promovează dezvoltarea aterosclerozei și ocluziei vasculare. Cererea de oxigen poate crește din cauza impedanței crescute la ejecția ventriculului stâng (de exemplu, „postîncărcare"), a dezvoltării hipertrofiei VS (LVH) care afectează fluxul sanguin coronarian în timpul diastolei , sau ambelor, secundar unei TA crescute cronic. Această combinație a aportului limitat de oxigen și a cererii crescute este deosebit de pernicioasă și explică, în parte, de ce pacienții cu TA crescută la orice nivel, în comparație cu cei fără TA crescută, au mai multe șanse să dezvolte manifestări de IHD (angină, infarct miocardic [IM] sau alt eveniment coronarian major) și să prezinte un risc mai mare de mortalitate în urma unui eveniment.

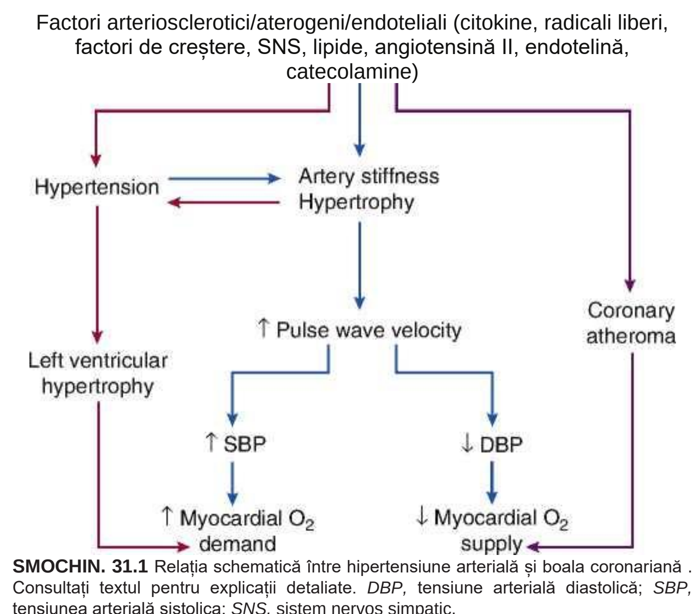
RELAȚIA DINTRE HIPERTENSIUNE ȘI BOALA CORONARĂ

Hipertensiunea arterială este bine documentată ca fiind cel mai răspândit factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii coronariene (CAD), a insuficienței cardiace, a accidentului vascular cerebral și a bolii arteriale periferice (PAD). Subiecții mai tineri cu hipertensiune arterială (adică, cu vârsta <50 de ani) au adesea o creștere a TA diastolică (DPB), în timp ce subiecții mai în vârstă au de obicei o creștere a TA sistolică (TAS). În consecință, la persoanele mai tinere, DBP este mai strâns asociată cu dezvoltarea IHD, în timp ce TAS este mai predictivă la cei cu vârsta de 60 de ani sau mai mult. [5] Mai mult, în această grupă de vârstă mai înaintată, DBP este invers legat de dezvoltarea CAD, astfel încât presiunea pulsului (PP) devine un predictor puternic al riscului de CAD. Important este că riscul de evenimente fatale atribuibile CAD se dublează pentru fiecare creștere cu 20 mm Hg a TAS sau creștere cu 10 mm Hg a DBP între un interval de 115/75 până la 185/115 mm Hg. [6] Astfel, pacienții nu trebuie să fie „hipertensivi" după pragurile convenționale ale TA (de exemplu, >140/90 mm Hg) pentru a avea un risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse majore.

Boala arteriosclerotică este consecința unei interacțiuni complexe dintre inflamație, citokine, radicali liberi, factori de creștere, lipide și factori endocrini și paracrini. Multe dintre aceste din urmă substanțe afectează negativ funcția endotelială și provoacă, printr-o cale comună, hipertrofie și complianță redusă a arterelor și arteriolelor mari și mijlocii (Fig. 31.1) . Frecvent, aceste modificări sunt prezente în sistemul vascular al indivizilor tineri înainte de a dezvolta hipertensiune arterială, în special la copiii cu părinți hipertensivi ; o constatare care susține noțiunea de componentă genetică, dar și că hipertensiunea arterială este o consecință a vasculopatiei. [7] Hipertensiunea arterială provoacă fragmentarea și fracturarea fibrelor de elastina, precum și depunerea de colagen în artere, modificări care contribuie la îngroșarea și rigidizarea acelor artere . Hipertensiunea arterială induce și disfuncția endotelială, reducând astfel multe funcții dependente de endoteliu (de exemplu, capacitatea vasodilatatoare, anticoagularea, tromboliza).

Unul dintre semnele distinctive ale hipertensiunii arteriale sunt arterele rigide. *Conformitatea* unei artere poate fi definită ca modificarea diametrului lumenului (Δ D) sau a ariei secțiunii transversale (Δ A) în timpul fiecărui ciclu cardiac, în funcție de modificarea presiunii de dilatare pe parcursul unui ciclu cardiac (Δ P). Această modificare a presiunii de dilatare pe parcursul unui ciclu cardiac (Δ P) este PP. Conformitatea este astfel reprezentată de panta Δ D/ Δ P (sau Δ A/ Δ P). În boala arteriosclerotică, Δ D este diminuat din cauza rigidității structurale a vaselor de conductă. PP este o funcție atât a volumului stroke, care este de obicei normal la pacienții cu hipertensiune arterială stabilită sau stabilă, cât și a rigidității vaselor de conducte, care este de obicei crescută în hipertensiune arterială. Cu toate acestea, a fost recunoscut un mecanism suplimentar pentru creșterea PP (Fig. 31.2). Undele de presiune și debit sunt generate cu fiecare ejecție de sânge din VS. Cu cât arterele mari sunt mai rigide, cu atât este mai mare viteza undei pulsului (PWV). Acea undă este reflectată înapoi din punctele de discontinuitate (puncte de ramificație) sau rezistență crescută în arborele arterial, în special la nivelul arterelor mici și arterelor , iar unda reflectată revine la aorta proximală. La persoanele mai tinere, această undă reflectată ajunge la valva aortică după închidere, ducând la o DBP mai mare, *sporind astfel* perfuzia coronariană. La persoanele mai în vârstă, cu vase conducte mai rigide, unda de presiune reflectată are o viteză mai mare și poate ajunge la valva aortică înainte de închidere, ducând la o SBP și postsarcină mai mari și o DBP mai scăzută, *scăzând astfel* presiunea de perfuzie coronariană. Este important, deși undele de presiune reflectate se adaugă la unda de presiune incidentă, undele de flux reflectate scad din valul de flux sanguin incident, reducând astfel fluxul sanguin la nivelul organului final, inclusiv fluxul sanguin coronarian (și debitul cardiac), fluxul sanguin renal și altele. Aceste mecanisme ajută la explicarea de ce persoanele în vârstă prezintă hipertensiune sistolică izolată, cu o DBP normală sau scăzută și PP crescută. De asemenea, de ce ischemia, insuficiența cardiacă, insuficiența renală și alte comorbidități asociate sunt mai răspândite

printre bătrâni. Creșterea *necesarului miocardic de oxigen* rezultă atât din rezistența crescută la ejecția VS, cât și din LVH. *Aportul* de oxigen miocardic este diminuat, nu numai din cauza CAD aterosclerotică, ci și din cauza scăderii presiunii de umplere coronariană asociată cu DBP mai scăzută decât normal. Această combinație între cererea crescută de oxigen și aprovizionarea redusă în miocardul pacienților cu hipertensiune arterială este deosebit de problematică deoarece miocardul, spre deosebire de creier, are o extracție relativ fixă de oxigen din circulația coronariană și nu este capabil să compenseze în mod adecvat fluxul sanguin scăzut și aportul de oxigen.



SMOCHIN. 31.1 Relația schematică între hipertensiune arterială și boala coronariană . Consultați textul pentru explicații detaliate. *DBP,* tensiune arterială diastolică; *SBP,* tensiunea arterială sistolica; *SNS,* sistem nervos simpatic.

PREVENȚIA PRIMARĂ A BOLII CORONARIANE LA PACIENȚI CU HIPERTENSIUNE

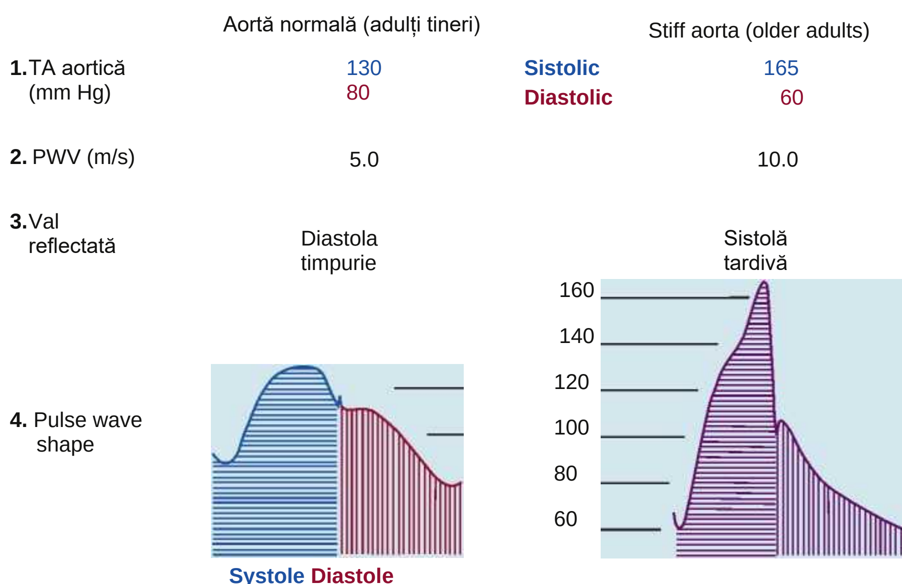
Orice creștere a TA peste 120 mm Hg sistolică sau 85 mm Hg diastolică este asociată cu risc crescut de apariție a CAD și atenuarea acestui factor de risc este un obiectiv major al prevenției primare. În consecință, pacienții cu prehipertensiune sau hipertensiune arterială ar trebui să primească îndrumări privind stilul de viață sănătos care reduce riscul, inclusiv renunțarea la fumat; gestionarea lipidelor, diabetului și greutății, după cum este necesar; și un regim de exerciții adecvat. Aspirina zilnică reduce riscul de evenimente cardiovasculare în mare măsură la persoanele cu risc, inclusiv la cei cu hipertensiune arterială, și ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc crescut de a dezvolta CAD. [8]

Terapia antihipertensivă eficientă reduce substanțial toate efectele adverse cardiovasculare. Scăderea în siguranță a TA este scopul principal, care poate fi realizat cu orice număr de agenți antihipertensivi disponibili în prezent, iar majoritatea pacienților vor necesita terapie combinată. Dacă agenții antihipertensivi specifici prezintă beneficii suplimentare, adică dincolo de scăderea TA, rămâne un subiect de dezbatere. Cu toate acestea, după cum sa discutat mai târziu, puține studii s-au concentrat pe prevenirea primară a CAD, iar datele existente nu susțin puternic niciun agent anume în prevenirea dezvoltării CAD. [9] Obiectivul optim al TA pentru reducerea riscului de dezvoltare a CAD nu este cunoscut. Orientările anterioare recomandau un obiectiv de mai puțin de 130/80 mm Hg atât pentru gestionarea CAD, cât și pentru prevenire (la cei cu risc crescut), [10] dar datele care susțin acest obiectiv, în special în prevenția primară, rămân limitate.

Dovezi pentru medicamente antihipertensive pentru prevenirea primară a bolii coronariene

Diuretice și beta-blocante

Cele mai multe studii clinice timpurii de terapie antihipertensivă au folosit diuretice, beta-blocante sau ambele și, în general, au constatat că acești agenți au redus semnificativ rezultatele adverse,



SMOCHIN. 31.2 Modificarea profilului presiunii aortice rezultată din rigidizarea vasculară legată de vârstă și creșterea vitezei undei pulsului (PWV). 1, Creșterea tensiunii arteriale sistolice (SBP) și scăderea tensiunii arteriale diastolice (DBP) din cauza distensibilității aortice scăzute. 2, Creșterea PWV ca urmare a scăderii distensibilității aortice și a rezistenței distale (arteriolare) crescute. 3, Revenirea pulsului primar reflectat în aorta centrală în sistolă, mai degrabă decât în diastolă, ca urmare a călătoriei mai rapide a undei. 4, Modificarea profilului undei pulsului aortic din cauza reflexiei timpurii a undei. Observați suma undelor de puls antegrade și retrograde pentru a produce o SBP mare. Acest lucru mărește munca VS și, prin urmare, necesarul de oxigen al miocardului. De remarcat, de asemenea, reducerea presiunii diastolice-timp (zona integrată sub curba DBP). Această reducere a presiunii de perfuzie coronariană crește capacitatea de vulnerare a miocardului la hipoxie. *(Modificat din O'Rourke MF. Aging and arterial function. În: Arterial Function in Health and Disease. New York: Churchill Livingstone; 1982:185-95.)*

în special morbiditatea și mortalitatea prin accident vascular cerebral, la toate grupele de vârstă. Meta-analize mai recente au arătat că, în comparație cu placebo, terapia pe bază de diuretice tiazidice reduce ratele relative de insuficiență cardiacă (IC) cu 41% până la 49%, accidentul vascular cerebral cu 29% până la 38%, IHD cu 14% până la 21% și decesul de orice cauză cu 10% până la 11%. [9,11]

În studiul ALLHAT (Antihipertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), printre pacienții hipertensivi cu risc ridicat, clortalidona a fost superioară lisinoprilului în prevenirea accidentului vascular cerebral și superioară lisinoprilului și amlodipinei în prevenirea IC. [12] Este important că nu s-au observat diferențe semnificative între pacienții tratați cu clortalidonă, tratați cu lisinopril sau tratați cu amlodipină în ceea ce privește CAD fatală combinată sau IM non-fatal (rezultatul primar al studiului), CAD combinată (CAD fatală, IM nonfatal, revascularizare coronariană sau spitalizare pentru angină pectorală) sau mortalitatea de toate cauzele. Cu toate acestea, așa-numitele medicamente din „al doilea pas" furnizate (de exemplu, atenolol, clonidină, rezerpină, hidralazina) au fost problematice, cu posibila excepție a atenololului. Adică, lipsa terapiei combinate farmacologice optime a făcut ca rezultatele să fie dificil de transpus în clinică, în special pentru pacienții cu CAD. În plus, dacă diureticele de tip tiazidic, utilizate în dozele contemporane, sunt echivalente în ceea ce privește prevenirea rezultatului rămâne un subiect de dezbatere. Date recente sugerează că clortalidona poate reduce evenimentele cardiovasculare semnificativ mai mult decât hidroclorotiazida, dar în detrimentul unei mai multe hipokaliemie și/sau hiponatremie. [13,14]

Spironolactona, un antagonist steroidal aldosteronului, reduce morbiditatea și mortalitatea în IC cu fracție de ejecție redusă, cu sau fără CAD [15] și scade efectiv TA la pacienții cu hipertensiune arterială, inclusiv hipertensiune rezistentă. [16,17] Cu toate acestea, spironolactona nu a fost studiată în studii clinice prospective, cu rezultate obiective, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, cu sau fără CAD. Eplerenona este un antagonist steroidal aldosteronului mai selectiv, cu afinitate mai mică pentru receptorii de androgeni, progesteron și glucocorticoizi, ceea ce reprezintă profilul său redus de efecte secundare (adică, mai puțină ginecomastie la bărbați și dismenoree la femei) în comparație cu spironolactonă. Eplerenona reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă, iar în rândul pacienților cu CAD care sunt post-IM, [18,19.] indiferent de prezenta hipertensiunii arteriale. [19] Nu se știe dacă acești agenți sunt mai mult sau mai puțin eficienți în reducerea bolii coronariene (CHD) în comparație cu alți agenți antihipertensivi. Mai mulți blocanți nesteroidieni mai noi al aldosteronului sunt investigați pentru pacienții cu CAD, diabet și IC, care ar putea produce rezultate îmbunătățite în rândul pacienților cu CAD și hipertensiune arterială.

Beta-blocantele, considerate mult timp agenți de elecție în rândul pacienților cu CAD cu hipertensiune arterială, au un profil de rezultat mai mixt. Meta-analizele sugerează că, în comparație cu placebo, beta-blocantele sunt asociate cu o reducere cu 12% a accidentului vascular cerebral, dar nicio diferență în mortalitate sau CHD, [20] și că beta-blocantele sunt inferioare altor clase majore de antihipertensive combinate pentru evenimente cardiovasculare majore (risc relativ [RR] 1,17), accident vascular cerebral (RR 1,24) și mortalitate de orice cauză (RR 1,06), dar nu IC sau CHD. [21] În plus, beta-blocantele pot să nu fie foarte eficiente pentru controlul TA în rândul vârstnicilor. [22] Cu toate acestea, majoritatea studiilor cu beta-blocante au folosit atenolol, adesea la doze suboptime sau doar o dată pe zi. În consecință, au fost ridicate întrebări dacă aceste rezultate se aplică pe scară largă tuturor beta-blocantelor, numai beta-blocantelor nevasodilatatoare sau numai atenololului. În parte din cauza acestor și altor date, beta-blocantele au fost în general retrogradate la terapia de linia a doua în absența unor indicații convingătoare în majoritatea ghidurilor contemporane.

Blocante ale canalelor de calciu

De la mijlocul anilor 1990, au fost efectuate mai multe studii cu blocante ale canalelor de calciu (CCB) pentru prevenirea primară a complicațiilor cardiovasculare ale hipertensiunii arteriale, în special cele legate de IHD/CAD. Studiile CCB au avut tendința de a arăta a prevenirea semnificativă a accidentului vascular cerebral, de obicei în comparație cu pla cebo sau cu un diuretic, beta-blocant sau ambele. [23-28] Cu toate acestea, reducerea absolută a riscului în decesele IHD sau evenimentele coronariene nefatale cu CCB a fost mai puțin impresionantă și, în unele cazuri, absentă. [29] O meta-analiză extinsă realizată de Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale (BPLTTC) susține cu tărie beneficiile CCB față de placebo și pentru regimurile care au vizat obiective mai scăzute ale TA; cu toate acestea, a constatat că CCB, în comparație cu diureticele și/sau beta-blocantele, au scăzut semnificativ riscul de accident vascular cerebral, dar nu rezultatele legate de CAD, iar CCB au fost asociate cu o creștere cu 33% a IC. [30] Mai mult, CCB-urile au fost mai puțin eficiente în prevenirea CHD și HF decât inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE).

Foarte important, majoritatea acestor studii au fost limitate de incapacitatea de a determina, cu certitudine, care pacienți aveau CAD preexistent. În acest scop, Studiul INTERnational VErapamil SR/trandolapril (INVEST) a înrolat numai pacienți cu hipertensiune arterială și CAD documentat pentru a evalua efectele a două strategii diferite de combinație farmacologică inițială (o strategie beta-blocant plus hidroclorotiazidă versus o strategie nondihidropiridinică CCB [verapamil] plus inhibitor ACE). [31] Aceste strategii combinate INVEST au dat un control excelent al TA (˜ 72% atingând <140/90 mm Hg) cu reduceri echivalente ale mortalității de toate cauzele și ale altor rezultate cardiovasculare majore. O reducere similară a riscului a fost observată, de asemenea, între amlodipină și enalapril la pacienții cu CAD și DBP sub 100 mm Hg. [32] Pe baza studiilor publicate, CCB-urile pot fi superioare hidroclorotiazidei în prevenirea evenimentelor coronare, [33] dar nu și altor agenți antihipertensivi, în special clortalidonă și inhibitori ai ECA. De asemenea, CCB pot fi modest superioare altor clase majore în reducerea accidentului vascular cerebral, dar inferioare în reducerea IC. [21]

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

În studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), după 4,5 ani, ramiprilul, comparativ cu placebo, a fost asociat cu riscuri relative de 0,74 pentru deces din cauze cardiovasculare, 0,80 pentru IM, 0,85 pentru procedurile de revascularizare, 0,63 pentru stop cardiac și 0,77 pentru IC. [34] Rezultatele au fost aplicabile la pacienții cu și fără hipertensiune arterială, precum și la cei cu IHD cunoscută și la cei fără CAD la momentul inițial. Rezultate similare au fost observate în studiul mai mic Prevenirea aterosclerozei cu Ramipril (PART-2), în care ramiprilul, în comparație cu placebo, a redus riscul de CAD fatală cu 57%, dar nu și apariția IM sau a anginei instabile. [35]

În mod interesant, studiile cu comparație activă au sugerat că inhibitorii ECA scad morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară generală, în special accidentul vascular cerebral, dar nu sunt în mod demonstrabil mai buni decât diureticele și/sau beta-blocantele pentru prevenirea evenimentelor coronariene acute. [12,36,37] De asemenea, în subgrupul hipertensiv al controlului adecvat al tensiunii arteriale în diabet (ABCD Hipertensiune), în comparație cu nisoldipina, perindoprilul a fost asociat cu mult mai puține IM, dar nicio diferență în ceea ce privește accidentul vascular cerebral, IC sau deces, deși evenimentele au fost puține. [38] Meta-analiza BPLTTC a constatat că pentru rezultatul CAD, inhibitorii ACE au fost mai buni decât placebo (RR 0,80), dar nu mai buni decât diureticele, beta-blocantele sau CCB. [30]

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Utilizarea ARA pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu CAD are o bază solidă în studiile pe animale și studiile surrogate la oameni. [39] Studiul Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) a constatat că losartanul a fost semnificativ mai bun decât atenololul în reducerea accidentului vascular cerebral, dar nu a mortalității cardiovasculare sau a IM. [40] În studiul Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE), nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește obiectivul principal (un compus din nouă evenimente cardiovasculare) între un regim de tratament pe bază de valsartan și unul pe bază de amlodipină la pacienții cu risc ridicat. [41] Cu toate acestea, această constatare este

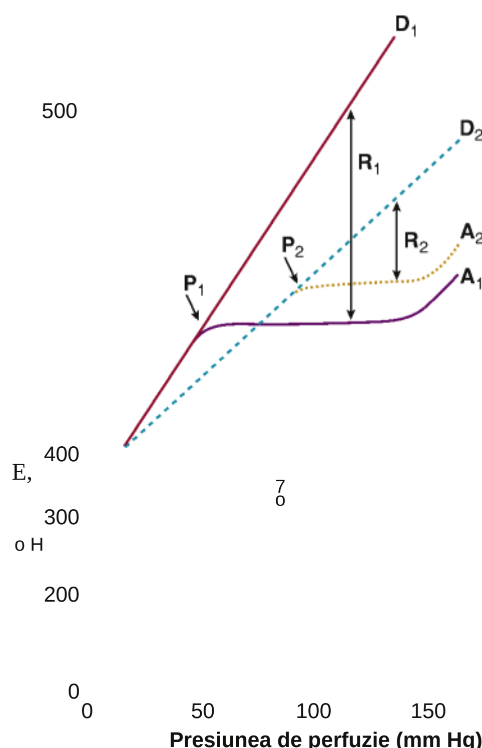
complicată de

faptul că aproape toți subiecții urmau alte terapii, în principal diuretice (~ 25%), alte combinații de medicamente din studiu (~ 20%) sau niciun medicament din studiu (~ 25%) până la sfârșitul studiului și pentru că amlodipina a scăzut TA mai mult decât valsartanul, mai ales în primele luni de tratament.

Oarecum neașteptate au fost rezultatele studiului de evaluare randomizat la Telmisartan la subiecții cu intoleranță la ACE cu boală cardiovasculară (TRANSCEND), în care telmisartanul nu a fost mai bun decât placebo, atunci când este adăugat la terapii concomitente , în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții intoleranți la ACE cu boală cardiovasculară sau diabet, dintre care hipertensiune arterială sau diabet. [42] Această constatare pare să fie în contradicție cu rezultatele HOPE, în care ramiprilul a îmbunătățit rezultatele în comparație cu placebo, având în vedere că inhibitorii ECA și BRA au fost în general considerați echivalenti în ceea ce privește rezultatele cardio-vasculare. Printre motivele posibile ale acestei discrepanțe au fost acela că în TRANSCEND, comparativ cu HOPE: incidența anterioară de CAD și IM a fost mai mică; utilizarea inițială a altor medicamente care reduc riscul cardiovascular a fost mai mare; este posibil ca studiul să fi fost insuficient pentru a identifica o reducere estimată a riscului cu 19%; și, spitalizarea pentru IC a fost inclusă în obiectivul compozit. [43] Interesant este că, atunci când obiectivul final compozit primar HOPE, care nu includea spitalizarea pentru IC, a fost evaluat în TRANSCEND ca obiectiv secundar prespecificat, a existat o reducere a riscului relativ de 13% (p = 0,068). [42]

Țintele tensiunii arteriale

Patul vascular coronarian, la fel ca majoritatea celorlalți, este capabil să autoregleze fluxul în fața schimbărilor mari ale presiunii de perfuzie (Fig. 31.3) . Relația dintre fluxul sanguin coronarian (F), presiunea de perfuzie (P) și rezistența vasculară coronariană (R) este F $\propto$ P/R. Într-un tub rigid cu rezistență fixă, F $\propto$ P. Circulația coronară însă își poate modifica rezistența, astfel încât o creștere a P provoacă vasoconstricție coronariană (creștere



SMOCHIN. 31.3 Autoreglare a fluxului sanguin coronarian și a rezervei de flux miocardic în prezența hipertrofiei VS (LVH). A $_1$ reprezintă fluxul sanguin coronarian total într-un interval de presiuni de perfuzie. P1 este limita inferioară a domeniului de autoreglare, iar D1 este relația presiune-flux în patul coronar dilatat maxim. La orice presiune de perfuzie dată, rezerva de flux coronarian este R_1. A_2, P_2, D_2 și R_2 reprezintă valori corespunzătoare la pacienţii cu hipertensiune arterială și HVS. La orice presiune de perfuzie dată, rezerva de flux coronarian este mai mică în inimile hipertensive/hipertrofiate, crescând astfel vulnerabilitatea miocardului la ischemie, în special în timpul efortului sau în orice altă situație care necesită creșterea fluxului coronarian. Mai mult, limita inferioară a autoreglării coronariene este deplasată spre dreapta (P1 la P2) în inima hipertensivă, crescând astfel vulnerabilitatea la o scădere severă a presiunii de perfuzie. *(Adaptat după Hoffman JIE. O viziune critică asupra rezervei coronariene.* Circulația . *1987;75[Supl I]:I6.)*

R), astfel încât, dacă munca ventriculară este menținută constantă, debitul rămâne relativ constant, până la un nivel la care vasoconstricția este maximă (limita superioară a autoreglării vasculare coronariene) . În schimb, o scădere a P va stimula vasodilatația, astfel încât debitul să rămână relativ constant, până la un nivel de P la care vasele sunt dilatate maxim (limita inferioară a autoreglării vasculare coronare) . Sub această limită, orice scădere suplimentară a P va duce la o scădere a debitului. Majoritatea fluxului sanguin coronarian are loc în diastolă; astfel P la care se face referire aici este DBP medie. Fluxul coronarian instantaneu este o funcție a DBP, iar debitul total pe ciclu cardiac este proporțional atât cu DBP, cât și cu durata diastolei, evaluată prin aria integrată sub curba presiunii în timpul diastolei.

Alte considerații sunt efectele hipertrofeului miocardic și ale exercițiului. La orice P dat, rezerva coronariană este diferența dintre fluxul coronar autoreglat și cel dilatat maxim. În Fig. 31.3 , curba A1 reprezintă fluxul sanguin coronarian pe o gamă largă de presiuni de perfuzie, iar presiunea de perfuzie P1 este la limita inferioară a autoreglării. Dacă vasele coronare sunt dilatate maxim, există o relație de curgere a presiunii abruptă, liniară între presiune și debit (linia D1) . Diferența dintre fluxul autoreglat și cel maxim vasodilat la orice P dat reprezintă rezerva de flux coronarian (R1) . Dacă este prezentă hipertrofia miocardică, fluxul coronarian total este mai mare, cu o linie de autoreglare mai înaltă (curba A2) și o deplasare spre dreapta a limitei inferioare de autoreglare (punctul P2) . Totuși, relația presiune-debit la vasodilatația maximă este mai puțin abruptă (linia D2) , astfel încât rezerva de curgere coronariană (R2) la orice P dat este mai mică. Mai mult, punctul în care se epuizează rezerva de flux coronarian (punctul P_2) în inima hipertrofiată va coincide cu un P mai mare decât normal (punctul P_1). Astfel, la pacienții cu hipertensiune arterială și HVS, limita inferioară a autoreglării este stabilită la un nivel mai ridicat de P (și deci DBP), iar la orice nivel de P, sau DBP, rezerva de flux coronarian este mai mică decât ar fi în ventriculul normal.

Având în vedere aceste considerații fiziologice, există o anumită valoare a TA la limita inferioară a autoreglării vasculare coronariene , sub care fluxul sanguin coronarian este redus. Scăderea TA dincolo de acest punct reduce perfuzia țintă și crește riscul de rezultate cardiovasculare adverse și deces. Această așa-numită „curbă J" în relația dintre TA și riscul de rezultate continuă să fie un subiect de dezbatere, în parte pentru că nu avem date foarte bune despre nivelul exact de DBP la care fluxul sanguin coronarian începe să fie redus în circulația coronariană umană intactă. În plus, prezența oricărei boli aterosclerotice coronariene ocluzive semnificative va deplasa limita inferioară a autoreglării în sus, făcând pacienții mai puțin toleranți la DBP scăzut, mai ales dacă există o cerere suplimentară de oxigen miocardic de la HVS.

Datele din studiul Framingham arată în mod clar o creștere demonstrabilă a riscului cardiovascular în populația generală la TAD mai mică de 80 mm Hg, dar numai atunci când TAS este mai mare de 140 mm Hg. [44] Această constatare are sens, având în vedere că DBP scăzută poate reduce presiunea de perfuzie coronariană, iar PAS mai mare crește necesarul de oxigen miocardic și poate crește tensiunea intra perfuziei miocardice , limitând și mai mult perfuzia. La pacienții cu CAD ocluzivă, presiunea de perfuzie în aval de stenoză ar fi și mai redusă, iar TAS crescută a VS și prezența LVH ar crește și mai mult necesarul miocardic de oxigen. Aceste considerații sunt în concordanță cu datele epidemiologice conform cărora atât PP, cât și prezența LVH sunt puternic predictive pentru evenimentele coronariene.

Studiul Hypertension Optimal Treatment (HOT) a fost conceput pentru a răspunde prospectiv la întrebarea dacă scăderea intensivă a DBP ar crește evenimentele cardiovasculare și rămâne unul dintre singurele studii mari de a atribui aleatoriu pacienții la mai mult de două ținte de TA. [8] Numai în rândul pacienților diabetici cu cea mai scăzută țintă de DBP a fost riscul cardiovascul cel mai scăzut ; în general, a existat o mică creștere a evenimentelor cardiovasculare majore, a IM și a mortalității cardiovasculare (dar

nu pentru accident vascular cerebral sau insuficiență renală) cu DBP 80 sau mai puțin mm Hg. Această constatare sugerează o susceptibilitate unică a miocardului la presiuni scăzute de perfuzie diastolică deoarece, spre deosebire de circulația cerebrală, există extracție maximă de oxigen de către miocard , care, prin urmare, nu poate compensa un flux redus prin creșterea extracției de oxigen. Acest concept ar părea susținut de ideea că, în timp ce morbiditatea și mortalitatea prin accident vascular cerebral este cel mai bine corelată cu nivelul mediei TA, cel mai bun predictor al evenimentelor coronariene pare să fie PP. PP este de obicei cel mai mare în hipertensiunea sistolică izolată, în care DBP este „normală” și adesea sub 80 mm Hg, chiar înainte de tratament. Cu toate acestea, la vârstnicii cu hipertensiune sistolică izolată și DBP scăzută, nu a fost descrisă nicio curbă în formă de J cu terapia antihipertensivă, chiar și atunci când DBP este redusă de la linia de bază. În plus, o meta-analiză anterioară sugerează că mortalitatea crescută a pacienților cu TAD foarte scăzută (<65 mm Hg) poate fi fără legătură cu tratamentul antihipertensiv și nu specifică evenimentelor legate de TA. [45] Aceste dovezi evidențiază argumentul principal împotriva dovezilor care susțin o curbă J la BP obținute în studiile clinice sau în datele epidemiologice; adică acea cauzalitate inversă explică relația aparentă observată în unele studii între DBP mai scăzut și risc mai mare de rezultate adverse. Cu alte cuvinte, sănătatea precară, inclusiv funcția slabă a VS, care duce la o tensiune arterială scăzută și un risc crescut de deces oferă explicații alternative pentru curba în formă de J.

Două studii recente sunt deosebit de demne de remarcat în discuția despre țintele TA. În studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), 4733 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost repartizați aleatoriu la terapie intensivă, vizând o PAS mai mică de 120 mm Hg, sau terapie standard, vizând o PAS mai mică de 140 mm Hg, pentru o perioadă medie de 4,7 ani. [46] Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între cele două grupuri țintă de BP în rezultatul primar (prima apariție a infarctului miocardic non fatal, accident vascular cerebral nefatal și deces cardiovascular), deși accidentul vascular cerebral a fost redus modest (reducerea riscului absolut, 0,2% pe an) în detrimentul unei creșteri a experiențelor adverse legate de tratament. Acesta din urmă i-a determinat pe anchetatori să concluzioneze că nu a existat niciun avantaj general în a viza o SBP mai mică de 120 mm Hg. O reanaliza recentă a ACCORD sugerează , totuși, că reducerea intensivă a TAS, cu sau fără control glicemic intensiv, a fost asociată cu o reducere a rezultatului primar, în comparație cu TA standard și controlul glicemic standard. [47]

În studiul de intervenție pentru presiunea sângelui sistolic (SPRINT), mai mult de 9300 de pacienți cu hipertensiune arterială și unul sau mai mulți alți factori de risc cardiovascular, dar fără diabet, au fost repartizați aleatoriu unui obiectiv de TAS intensivă (<120 mm Hg) sau obiectiv standard de TAS (<140 mm Hg) pentru o medie de 3,3 ani. [48] Studiul s-a încheiat prematur pe baza unui risc cu 25% mai mic al rezultatului primar (prima apariție a IM, alte sindroame coronariene acute, accident vascular cerebral, IC sau deces din cauze cardiovasculare) și un risc cu 27% mai mic de deces din toate cauzele la pacienții tratați cu un obiectiv intensiv de SBP față de standard. Riscul de IC și deces atribuit cauzelor cardiovasculare a fost, de asemenea, mai mic, acesta din urmă fiind în primul rând atribuit mai puține CHD și decese subite cardiace. Evenimentele adverse grave, în general, au fost similare între brațele de tratament. Din păcate, nu au fost furnizate date privind subgrupul de pacienți cu cardiopatie coronariană, infarct miocardic sau alte constatări IHD, cum ar fi angina pectorală, astfel încât nu a fost posibil să se ajungă la concluzii despre țintele mai scăzute ale TA la acest subgrup important de pacienți hipertensivi. Mai mult, deoarece obiectivele de înscriere pentru femei nu au fost atinse, iar rezultatul primar nu a fost redus semnificativ odată cu ținta mai scăzută a TA în rândul femeilor, nu este posibil să ajungem la o concluzie cu privire la femei.

Recomandările anterioare au specificat un obiectiv TA mai mic de 140/90 mm Hg la pacienții care nu au dovezi de CAD și au propus ca mai puțin de 130/80 mm Hg să fie țintit pentru acei pacienți fără CAD documentat, dar cu risc mare de dezvoltare a CAD. [10] Având în vedere recentul proces SPRINT Rezultate, obiectivele TA sistolice mai mici (adică, <120 mm Hg) pot fi considerate la pacienții fără CAD, dar care prezintă un risc ridicat de a dezvolta CAD. Cu toate acestea, se recomandă prudență, deoarece un astfel de obiectiv agresiv va necesita regimuri multimedicamente. [48] Deoarece mulți dintre pacienții cu risc crescut de a dezvolta CAD au hipertensiune sistolică izolată și, prin urmare, DBP inițial scăzut, pare prudent să scadă lent DBP și se recomandă prudență în inducerea scăderilor DBP mari, în special la pacienții cu vârsta peste 60 de ani.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII LA PACIENȚI CU BOALA CORONARIANĂ DEFINITĂ

Următoarele secțiuni discută gestionarea hipertensiunii în diferite forme de CAD, cu accent pe terapia farmacologică. Recomandările farmacologice din 2015 American Heart Association (AHA)/Colegiul American de Cardiologie (ACC)/American Society of Hypertension (ASH) Declarația științifică sunt rezumate în Tabelul 31.1 .

Angina pectorală stabilă

Hipertensiunea arterială crește riscul de evenimente coronariene acute la pacienții cu angină cronică stabilă din cauza cererii crescute de oxigen miocardic creat de creșterea TA, în special PAS și HVS, dacă este prezentă. Obiectivele principale ale tratamentului antihipertensiv la pacienții cu CAD simptomatică sunt prevenirea IM și decesul și reducerea simptomelor de angină pectorală și apariția ischemiei. Pe lângă controlul TA, tratamentul factorilor de risc include renunțarea la fumat, gestionarea diabetului, antrenamentul fizic, gestionarea lipidelor și reducerea greutății la pacienții obezi. Agenții antiplachetari ar trebui, de asemenea, să fie luați în considerare. Alte terapii importante sunt nitrații cu acțiune scurtă sau cu acțiune lungă. Rolurile terapiei antihipertensive

TABEL 31.1 Tratamente farmacologice pentru hipertensiune arterială la pacienții cu boală coronariană

DROG/CLASA	ANGINĂ STABILĂ	SINDROM CORONAR ACUT	INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ
inhibitor al ECA sau ARB	1 [a]	1 [a]	1
Diuretic [b]	1	1	1
Beta-blocant	1	1 [c]	1 [d]
CCB non-DHP	2	2	
DHP CCB	2	2	
Nitrați	1	2	2
Antagonist al aldosteronului	2	2	1
Hidralazină/izosorbid dinitrat			2 [e]

Cifrele reprezintă terapia de linia întâi sau a doua, așa cum este recomandat de Declarația științifică din 2015 din American Heart Association/Colegiul American de Cardiologie/Societatea Americană de Hipertensiune.

[a] Se acordă preferință pacienților cu infarct miocardic anterior, disfuncție sistolică a ventriculului stâng, diabet zaharat sau boală renală cronică proteinurică.

[b] Se preferă clortalidona sau diureticul de ansă (oricare) la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică sau cu o rată estimată de filtrare glomerulară mai mică de 30 ml/min ^{2} .

[c] Esmolol intravenos sau metoprolol sau bisoprolol pe cale orală.

[d] Carvedilol, succinat de metoprolol sau bisoprolol.

[e] Hidralazina în monoterapie trebuie evitată la pacienții cu hipertensiune arterială și boală cardiacă ischemică; datele care susțin combinația hidralazină/dinitrat de izosorbid sunt limitate și majoritatea pacienților din studiile clinice nu au avut boală coronariană ischemică.

(Rosendorff C, Lackland DT, Allison M și colab. Tratamentul hipertensiunii la pacienții cu boală coronariană: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Americană de Hipertensiune. J Am Coll Cardiol . *2015;65:1998-2038.)*

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocant al receptorilor de angiotensină (AT_2); *CCB,* blocant al canalelor de calciu; *DHP,* dihidropiridină.

sunt rezumate în Tabelul 31.1 și descrise mai târziu. Orientările actuale AHA/ACC/ASH recomandă beta-blocante, CCB și nitrați pentru angina pectorală, în timp ce reducerea riscului cardiovascular poate fi obținută cu o varietate de agenți antihipertensivi. [49] Acolo unde este posibil, se poate lua în considerare un regim de trei medicamente constând dintr-un beta-blocant (la pacienții cu infarct miocardic anterior), un inhibitor ECA sau BRA (la pacienții cu infarct miocardic anterior, disfuncție sistolică VS, diabet zaharat sau IRC) și un diuretic tiazidic (de preferință clortalidonă).

Un obiectiv de TA mai mic de 140/90 mm Hg este în prezent recomandat la pacienții cu angină stabilă sau, opțional, mai puțin de 130/80 mm Hg la pacienții selectați, inclusiv cei cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu, boală carotidă, boală arterială periferică sau anevrism de aortă abdominală. [49] Aceste ghiduri au fost publicate înainte de finalizarea SPRINT, dar deoarece doar aproximativ 20% dintre pacienții înscriși în SPRINT aveau boală cardiovasculară clinică sau subclinica, poate fi prematur să se extrapoleze rezultatele SPRINT la cei cu angină stabilă sau la populația mai largă cu IHD. După cum sa discutat anterior, scăderea excesivă a DBP, în special , poate reduce perfuzia coronariană, crescând astfel - ischemia miocardiană și evenimentele coronariene. În studiul HOT, în care pacienții au fost repartizați aleatoriu la trei obiective diferite de DBP (≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg sau, ≤ 80 mm Hg), s-a observat o relație de curbă J între DBP și rezultatul combinat al tuturor MI și MI silențios în subgrupul de 3080 de pacienți, în cazul în care nu s-a observat o relație mai mare cu IHD la 3080 de pacienți. subgrup fără IHD la momentul inițial (și, într-adevăr, în studiul general). [50] Datele din alte studii bazate pe populație și randomizate (tratate în esență ca studii de cohortă) au observat în mod similar relații cu curba J în rândul pacienților cu boală aterosclerotică. [51-53] Cu toate acestea, având în vedere datele oarecum contradictorii, [32] și lipsa de coerență în jurul oricărui interval specific de TA, pare prudent să se țintească cel puțin un obiectiv de TA mai mic de 140/90 mm Hg, și poate mai mic de 130/80 mm Hg, așa cum este recomandat de ghidurile AHA/ACC/ASH, până când sunt disponibile mai multe dovezi la pacienții cu CAD. Obiectivele mai ridicate, de exemplu, mai puțin de 150/90 mm Hg, așa cum se recomandă în ghidurile „JNC 8" din 2014 pentru pacienții cu vârsta de 60 de ani sau mai mult, pot fi asociate cu rezultate semnificativ mai proaste la pacienții cu CAD stabilit. [54]

Beta-blocante

Beta-blocantele sunt considerate în general agenți de primă linie la pacienții cu CAD simptomatică și hipertensiune arterială. Aceste medicamente reduc simptomele anginei și scad TA, în primul rând datorită efectelor lor negative inotrope și cronotrope. Inotropia redusă și frecvența cardiacă scad necesarul miocardic de oxigen, iar încetinirea frecvenței cardiace prelungește timpul de perfuzie diastolică a arterelor coronare, sporind astfel fluxul sanguin miocardic. Reducerea tensiunii arteriale are loc în primul rând din cauza debitului cardiac redus și, într-o măsură mai mică, prin inhibarea directă a reninei la receptorii beta-adrenergici de pe aparatul juxtaglomerular renal.

Deși se presupune că beneficiile beta-blocantelor observate la - populațiile hipertensive și IC se extind și la pacienții cu CAD stabilă, lipsesc studiile randomizate în această populație. Cele mai multe dovezi pentru utilizarea beta-blocantelor provin din studiile post-IM efectuate în era înainte de reperfuzia modernă și terapia farmacologică. [55] Acest punct este deosebit de important, având în vedere că, cel puțin la pacienții cu IM, beneficiile și daunele relative ale beta-blocantelor par să difere în comparație cu studiile efectuate în era pre-reperfuzie și reperfuzie. [56] Datele mai vechi ale studiilor au sugerat beneficii semnificative ale mortalității pe termen scurt și pe termen lung (cel puțin până la 1 an) cu utilizarea beta-blocantelor după IM. Spre deosebire, datele din epoca reperfuziei, în care pacienții erau, de asemenea, sub terapie medicală mai optimă, susțin în general doar beneficiile pe termen scurt ale reducerii recurenței IM și reducerea anginei, dar beneficii neglijabile ale mortalității și risc crescut de IC și șoc cardiogen. În plus , datele recente sugerează că beneficiile beta-blocantelor

poate fi limitată la pacienții cu BC stabil, cu sau fără IM. Într-o analiză recentă de potrivire a tendinței a mai mult de 44.000 de pacienți cu infarct miocardic anterior, CAD fără infarct miocardic sau numai factori de risc pentru CAD, utilizarea beta-blocantelor, în comparație cu alte terapii, nu a fost asociată cu un risc redus de evenimente cardiovasculare, în niciunul dintre cele trei grupuri de pacienți. [57] Interesant este că doar la cei cu factori de risc CAD, utilizarea beta-blocantelor a fost de fapt asociată cu un risc marginal mai mare de IM și accident vascular cerebral, în comparație cu alte terapii. Eficacitatea similară între beta- blocante și CCB este, de asemenea, susținută de INVEST, care nu a găsit nicio diferență în rezultate comparând o strategie beta-blocante-HCTZ și strategia nondihidropiridină CCB-IEC și o meta-analiză recentă. [31,58]

Atunci când există contraindicații pentru utilizarea beta-blocantelor, cum ar fi boala bronhospastică semnificativă, boală vasculară periferică severă sau bradiaritmii severe (de exemplu, grad înalt de bloc AV sau sindrom de sinus bolnav), nondihidropiridina sau dihidropiridina cu acțiune prelungită (de exemplu, amlodipină, felodipină, felodipină și CC-acting B și CC sunt alternative adecvate). hipertensiune arterială. CCB dihidropiridină cu acțiune scurtă au potențialul de a crește riscul de evenimente cardiace adverse și ar trebui evitate. În general, beta-blocantele pot fi utilizate în siguranță la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și de obicei la cei cu boală bronhospastică ușoară. În insuficiența stabilă a VS, beta-blocantele (de exemplu, carvedilol, succinat de metoprolol sau bisoprolol) pot fi utilizate ca o componentă a terapiei anti-HF, dar trebuie începute cu o doză foarte mică și titrate lent pentru a reduce riscul de evenimente adverse.

Blocante ale canalelor de calciu

CCB, în special CCB dihidropiridină, scad rezistența periferică, reducând astfel tensiunea peretelui TA și VS, precum și scăderea consumului de oxigen miocardic. Aceste medicamente scad, de asemenea, rezistența coronariană, sporind astfel aportul miocaral de oxigen și sunt utile în special pentru spasmul coronarian, ca în varianta anginei (Prinzmetal), precum și pentru spasmul arterelor periferice (fenomenul Raynaud). CCB nondihidropiridine au avantajul suplimentar de a scădea ritmul cardiac.

Studiile asupra CCB la pacienții cu CAD, inclusiv angina stabilă, în mod specific, au concluzionat în general că CCB au o eficacitate similară cu beta-blocantele în controlul anginei și reducerea efectelor adverse majore, inclusiv decesul. [31,59,60] Meta-analizele cu diferite criterii de includere pentru studiile la pacienții cu CAD au confirmat aceste constatări. [61,62] Cu toate acestea, CCB sunt în general recomandate ca terapie de linia a doua, fie ca alternativă pentru pacienții care nu pot utiliza un beta-blocant, fie ca terapie adjuvantă atunci când TA rămâne crescută sau când angina persistă în ciuda utilizării beta-blocantelor. [49] Adăugarea unui dihidropiridin CCB la terapia beta-blocante mărește eficacitatea antianginoasă și antihipertensivă și reduce evenimentele cardiovasculare. [32] Din cauza riscului crescut de bradicardie severă sau bloc cardiac dacă beta-blocantele sunt utilizate împreună cu verapamil sau diltiazem, CCB-urile dihidropiridină cu acțiune prelungită sunt preferate pentru terapia combinată. CCB nondihidropiridină și nifedipina trebuie în general evitate la pacienții cu disfuncție sistolică VS sau IC, în timp ce CCB dihidropiridină cu acțiune mai lungă sunt acceptabile.

Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină aldosteron

Inhibitorii ECA sunt considerați terapie de primă linie la toți pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială, dacă nu sunt contraindicate. În studiul HOPE, tratamentul cu ramipril a fost asociat cu o reducere de aproximativ 20% a riscului în rezultatul primar (IM, accident vascular cerebral sau deces ca urmare a cauzelor cardiovasculare) la aproximativ 80% dintre pacienții cu CAD inițial. [34] În mod similar, în studiul european privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril în boala coronariană stabilă (EUROPA), adăugarea perindoprilului la terapia cu beta-blocante a redus semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare și deces, fără un risc semnificativ mai mare de efecte adverse, în rândul pacienților.

cu CAD stabilă cu risc scăzut. [63] În studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE), adăugarea captoprilului, în comparație cu adăugarea placebo, a fost asociată cu o reducere cu aproximativ 20% a riscului de mortalitate cardiovasculară și de orice cauză la pacienții cu disfuncție sistolica VS (dar nu IC evidentă sau ischemie miocardică simptomatică) care au fost la 3 zile post-MI16. [64] Pe baza acestor studii, este rezonabil să se includă un inhibitor ECA în managementul tuturor pacienților cu CAD simptomatică. ARB-urile pot fi utilizate la pacienții care au intoleranță la inhibitorii ECA. Deși lipsesc dovezile care susțin interschimbabilitatea lor la pacienții cu angină pectorală stabilă, în sine, s-a dovedit că valsartanul nu este inferior captoprilului în prevenirea decesului de orice cauză la pacienții la 0,5 până la 10 zile după infarct miocardic. [65]

Antagoniştii aldosteronului trebuie prescrişi pacienţilor post-IM fără disfuncţie renală semnificativă (creaţia serică nouă ≥ 2,5 mg/dl la bărbaţi şi ≥ 2,0 mg/dl la femei) sau hipercalemie (potasiu seric ≥ 5,0 mEq/l) sau pentru cei care primesc deja un inhibitor al RBACEutic (sau un inhibitor RBACE). beta-blocante, au o FEVS de 40% sau mai puțin și au fie DM, fie IC. Important, hiperkaliemia este un efect dependent de doză pentru inhibitorii ACE, ARA și antagoniștii aldosteronului, iar adăugarea acestora din urmă poate crește concentrația de potasiu seric cu 0,5 sau mai mult mEq/L, chiar și la doze mici (adică, spironolactonă 25 mg o dată pe zi).

Sindroame coronariene acute

Hipertensiunea arterială este frecventă la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), afectând două treimi dintre pacienții cu IM cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI) și între 70% și 80% dintre pacienții cu IM fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI). [49,66] Gestionarea hipertensiunii la acești pacienți poate fi mai dificilă din mai multe motive. În primul rând, relația dintre TA și rezultat este complexă, în special în perioada timpurie după SCA. Rapoartele anterioare au identificat TA crescută ca un factor de risc independent pentru mortalitatea post-SCA, [67,68.] în timp ce alții au identificat TA crescută (până la <200 mm Hg în unele cazuri) la prezentarea ca „protector" împotriva morții. [69,70] Creșteri substanțiale ale PAS (adică, care se apropie și depășesc 200 mm Hg) sunt periculoase în primul rând din cauza asocierii lor cu hemoragia intracraniană. [71,72] Riscul de accident vascular cerebral hemoragic este crescut în special la pacienții cu TA crescută semnificativ cărora li se administrează terapie antiplachetă sau anticoagulantă; astfel pacientii cu PAS foarte crescuta trebuie tratati agresiv. Cu toate acestea, la fel de important, mai multe studii au observat, de asemenea, că TAS scăzută, în special TAS mai mică de 90 până la 100 mm Hg, sunt mult mai puternic asociate cu riscul de deces decât hipertensiunea arterială sau TAS crescută. [69,70,73] Dacă un pacient are sau nu antecedente de hipertensiune arterială pare a fi considerabil mai puțin important decât TA reală la prezentarea SCA. [74] În al doilea rând, BP fluctuează adesea semnificativ în funcție de prezentarea SCA (de exemplu, din cauza durerii), ceea ce necesită stabilizarea pacientului înainte de a se concentra pe terapia antihipertensivă. În cele din urmă, niciun studiu cu rezultate dure nu a evaluat prospectiv scăderea TA la pacienții cu orice formă de SCA. Astfel, obiectivele TA și recomandările specifice antihipertensive în această populație sunt în mare măsură derivate din datele observaționale și studiile de terapie antihipertensivă care evaluează beneficiile independent de scăderea TA.

Obiectivele terapiei pentru pacienții cu SCA și hipertensiune arterială sunt controlul în siguranță a TA (recunoscând că TA scăzută poate fi prognostic mai rău decât TA crescută), echilibrarea - aprovizionării și cererii de oxigen miocardian și prevenirea evenimentelor coronariene ulterioare, invaliditatea și decesul. Datele care ghidează obiectivele TA , fie în timpul internării în spital, fie ca pacient în ambulatoriu, sunt practic inexistente, iar cele mai recente linii directoare AHA/ACC/ASH sugerează că „o țintă a TA mai mică de 130/80 mm Hg la momentul externării din spital este o opțiune rezonabilă". [49] Important este că tensiunea arterială la pacienții internați trebuie scăzută cu precauție, în special la cei cu TA moderat crescută, pentru a evita reducerea semnificativă a TAS (în special la <100 mm Hg). Un răspuns antihipertensiv exagerat nu este neobișnuit la pacienții imediat după SCA din cauza instabilității vasomotorii . De asemenea, în ambulatoriu, terapia antihipertensivă trebuie inițiată cu prudență și titrată lent pentru a evita reduceri substanțiale ale DBP (în special sub 60 mm Hg), în special la cei cu hipertensiune arterială sistolică izolată sau care, altfel, au presiuni mari ale pulsului.

Agenții antihipertensivi cu cele mai convingătoare dovezi pentru utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială și SCA includ beta-blocante, inhibitori ai ECA și antagoniști de aldosteron. Beta-blocantele cardioselective care nu au activitate simpatomimetică intrinsecă (de exemplu, metoprolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol) trebuie inițiate în decurs de 24 de ore de la debutul simptomelor, sau cât mai curând posibil după aceea, la pacienții care nu prezintă insuficiență cardiacă, dovezi ale unei stări de debit scăzut, risc crescut de șoc cardiogenic sau alte contraindicații cardiogenice. [75] Carvedilolul, succinatul de meto prolol sau bisoprololul pot fi continuate la pacienții cu IC stabilă cu funcție sistolica redusă. Cele mai recente ghiduri AHA/ACC/ASH recomandă continuarea terapiei cu beta-blocante timp de cel puțin 3 ani [49] ; cu toate acestea, după cum s-a menționat anterior, unele dovezi sugerează că beneficiile terapiei beta-blocante ale pacientului ambulator apar predominant în primul an post-IM. [57] Acești agenți reduc dimensiunea infarctului și apariția atât a morții subite cardiace, cât și a reinfarctului ulterior. Beta-blocantele intravenoase trebuie limitate la cei cu hipertensiune arterială sau tahicardie semnificativă, ischemie în curs de desfășurare și risc scăzut de compromis hemodinamic și trebuie evitate în special la pacienții cu NSTEMI care prezintă factori de risc pentru șoc. [49,75]

Dacă beta-blocantele sunt contraindicate, un CCB nondihidropiridină (de exemplu, verapamil sau diltiazem) poate fi prescris pentru angina pectorală la pacienții fără disfuncție semnificativă a VS. Acești agenți pot reduce reinfarctul după IM acut (IMA) la pacienții fără disfuncție VS, [76-78] dar nu reduce ratele de mortalitate în cazul IAM și crește mortalitatea în cazul disfuncției sistolice ale VS sau al edemului pulmonar. [79,80] Verapamil sau diltiazem nu trebuie adăugate la terapia cu beta-blocante din cauza riscului de bradicardie sau bloc cardiac. CCB dihidropiridină cu acțiune prelungită nu au fost studiate în IMA. Cu toate acestea, acești agenți sunt utilizați frecvent ca terapie suplimentară la pacienții cu IAM atunci când hipertensiunea nu este controlată în mod adecvat de beta-blocante, inhibitori ai ECA și diuretice. Nifedipina cu acțiune scurtă trebuie evitată la pacienții cu CAD și trebuie utilizată numai cu terapie concomitentă de scădere a frecvenței cardiace (adică, un beta-blocant). [81]

Un inhibitor ECA în combinație cu beta-blocant este rezonabil la majoritatea pacienților cu SCA, inclusiv la orice pacient cu hipertensiune arterială, precum și la cei cu TA normală, dacă pacientul are FEVS de 40% sau mai puțin, DZ sau BRC. Dovezile pentru utilizarea inhibitorilor ECA în NSTEMI sau UA sunt în mare parte extrapolate din populația STEMI, unde există un avantaj clar pentru inhibitorii ECA. Terapia cu inhibitori ai ECA inițiată devreme (de la 0 până la 36 de ore după IM) și continuată doar pe termen scurt (4 până la 6 săptămâni) este asociată cu o reducere a decesului, indiferent de riscul cardiovascular subiacent. [82] De asemenea, la pacienții cu IAM și disfuncție sistolică fie IC, fie VS, terapia cu inhibitori ECA începută mai târziu (≥ 3 zile după IAM) și continuată pe termen lung (≥ 1 an) este asociată cu reduceri substanțiale ale decesului, indiferent de valoarea inițială a TA. [83] Important, inhibitorii ECA trebuie utilizați cu prudență în faza acută a unui IM, în special la cei cu PAS scăzută (<120 mm Hg) la prezentare, la care hipotensiunea critică sau disfuncția renală pot fi mai predispuse la apariție. Inhibitorii ECA cu acțiune scurtă (de exemplu, captopril sau enal april) pot fi rezonabili pentru terapia inițială, deoarece TA poate reveni relativ rapid după întreruperea acestor agenți. Ulterior, inhibitorii ECA administrați o dată pe zi trebuie utilizați pe termen nelimitat pentru a crește aderența. ARB-urile pot fi înlocuite la pacienții care nu pot tolera un inhibitor al ECA și rezultatele trial la pacienții cu IAM, disfuncție sistolică VS sau altfel

cu risc cardiovascular ridicat, susțin o eficacitate comparabilă a acestor agenți. [65,84]

Antagoniștii aldosteronului, care scad remodelarea ventriculară și fibroza miocardică, sunt adecvați la pacienții cu IAM complicat de disfuncție sistolică LF sau IC. În studiul Eplerenone Postacute Myocardial Heart Failure Efficacy and Survival (EPHESUS), eplerenona, în comparație cu placebo, a redus riscul de deces de orice cauză cu 15% și de moarte subită cardiacă cu 21%, în rândul pacienților cu IAM și IC și disfuncție sistolica VS. [18] Foarte important, aceste rezultate au fost obținute la pacienții care au urmat terapie de fond constând dintr-un inhibitor ACE sau BRA (˜ 86%), beta-blocante (75%), diuretice (˜ 60%), aspirină (˜ 88%) și statine (47%). Spironolactona nu a fost studiată în mod explicit la pacienții cu SCA, deși datele din Studiul randomizat de evaluare a Aldactonei (RALES) [15] sugerează că acest medicament este o alternativă rezonabilă (și mai puțin costisitoare) la pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate EPHESUS. Ambii agenți trebuie evitati la pacienții cu creatinine serice crescute și la cei cu risc de hiperkaliemie semnificativă. Diureticele tiazidice sunt adecvate la pacienții care au nevoie de un control suplimentar al TA sau la pacienții cu dovezi ale presiunii de umplere crescute, congestie pulmonară sau IC. Pacienții care iau un inhibitor al ECA, un diuretic tiazidic și un antagonist al aldosteronului trebuie să aibă măsurători frecvente ale potasiului seric, în special în timpul titrarilor dozei.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII LA PACIENȚI CU BOLI ARTERIALE PERIFERICE

Boala arterială periferică (PAD) este a treia cauză de deces din cauza bolii aterosclerotice, clasându-se numai după CHD și accident vascular cerebral. Deoarece PAD este cauzată în principal de boala arteriosclerotică, împărtășește mulți dintre aceiași factori de risc ca și CAD, inclusiv hipertensiunea arterială. Studiile populației mari au descoperit că fiecare creștere cu 20 mm Hg a TAS oferă o creștere cu 35 până la 63% a riscului de a dezvolta PAD, astfel încât acei pacienți cu TAS de 180 mm Hg sau mai mare (comparativ cu 115 mm Hg) prezintă un risc de aproape cinci ori mai mare. [85,86] Pacienții cu PAD prezintă un risc substanțial crescut de evenimente vasculare, inclusiv un risc crescut cu aproximativ 70% de a dezvolta IHD, [86] și un risc crescut de aproximativ 2,5 ori de deces din toate cauzele. [87] Mai mult, prezența hipertensiunii comorbide și a PAD crește substanțial riscul de evenimente cardiovasculare și deces în comparație cu oricare dintre afecțiunile în monoterapie.

Obiectivele terapiei în managementul hipertensiunii arteriale în PAD includ în primul rând controlul TA și reducerea riscului de IM, accident vascular cerebral, IC și deces cardiovascular. În absența unor studii prospective care să evalueze ținte specifice ale TA, cele mai recente ghiduri recomandă o TA mai mică de 140/90 mm Hg la pacienții cu hipertensiune arterială și PAD și mai mică de 130/80 mm Hg la cei care au și DZ sau BRC. [88,89] Cu toate acestea, datele observaționale din studiul UKPDS sugerează că, cel puțin în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, TAS în timpul tratamentului de 130 mm Hg sau mai mare, în comparație cu mai puțin de 130 mm Hg, este asociată cu un risc mai mare de amputare a membrelor inferioare sau deces din cauza bolii vasculare periferice și că riscul crește odată cu TA mai mare în timpul tratamentului. [90] În schimb, o analiză post-hoc a datelor INVEST a constatat că cel mai scăzut risc de infarct miocardic nefatal, accident vascular cerebral neletal sau deces de orice cauză a avut loc la o TAS între 135 și 145 mm Hg și TAD între 60 și 90 mm Hg. [91]

Alegerea terapiei antihipertensive contează probabil mai puțin decât atingerea controlului TA și, altfel, reducerea riscului cardiovascular. Cu toate acestea, foarte puține studii au examinat rezultatele la pacienții cu PAD și cele mai multe dintre acestea au limitări metodologice sau de altă natură , ceea ce face dificilă tragerea de concluzii cu privire la agenți sau clase specifice. Nu au fost efectuate studii cu rezultate mari în mod specific la pacienții cu hipertensiune și PAD. Agenții cei mai des utilizați includ, în general, inhibitorii ACE (sau ARA), care au cele mai convingătoare dovezi, precum și beta-blocantele, diureticele și CCB.

Printre 4051 de pacienți cu PAD din studiul HOPE, tratamentul cu un inhibitor ECA, în comparație cu placebo, a redus riscul rezultatului primar (IM, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare) cu mai mult de 20%, reflectând probabil beneficiile scăderii TA, mai degrabă decât un efect specific clasei. [34] Cu toate acestea, pe baza acestui studiu, inhibitorii ECA sunt o opțiune rezonabilă de primă linie pentru pacienții cu PAD. Cu toate acestea, se impune precauție cu acești agenți, având în vedere frecvența relativ mare a stenozei arterei renale la pacienții cu PAD. Beta-blocantele nu cresc riscul de claudicație și pot fi utilizate la pacienții cu PAD, în special la cei cu alte indicații pentru terapie (adică, angină stabilă sau post-IM).

CONCLUZIE

În prevenirea primară și secundară a CAD și în PAD la pacienții cu hipertensiune arterială, scăderea TA la cel puțin mai puțin de 140/90 mm Hg este critică. Trebuie acordată atenție la scăderea DBP prea scăzută și prea rapidă la pacienții cu CAD ocluzivă semnificativă. Meta-analize recente sugerează că toate clasele majore de scădere a tensiunii arteriale au un efect similar în prevenirea primară a evenimentelor CHD și a accidentului vascular cerebral și că problema critică este scăderea TA, independent de clasa de medicamente. Cu toate acestea, pare rezonabil să se recomande utilizarea unui inhibitor ECA, de obicei cu un diuretic tiazidic, sau a unui inhibitor ECA cu CCB, ca medicamente de primă linie în prevenirea primară a evenimentelor CAD la pacienții cu hipertensiune arterială. Opțiunile de tratament pentru pacientul cu hipertensiune arterială și CAD stabilită sunt mai simple. Beta-blocantele sunt eficiente în tratarea hipertensiunii arteriale cu angină. CCB nondihidropiridine (verapamil sau diltia zem) sunt o alternativă adecvată dacă beta-blocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. Dacă ambele clase de medicamente sunt necesare pentru controlul anginei sau hipertensiunii arteriale, atunci trebuie utilizat un CCB cu dihidropiridină cu acțiune prelungită . Un inhibitor ECA ar trebui să fie, de asemenea, inclus în regim. În SCA, terapia hipertensiunii ar trebui să includă beta-blocante cu un inhibitor ECA, în special în disfuncția VS. Un ARA poate fi utilizat ca alternativă la inhibitorii ACE în toate situațiile, deși datele din studiile clinice pentru ARA nu sunt la fel de solide ca cele pentru inhibitorii ACE. Se poate adăuga un diuretic tiazidă și/sau dihidropiridină CCB pentru controlul TA. Verapamilul sau diltiazemul pot fi utilizate ca alternative la beta-blocante în angina instabilă, dar nu trebuie utilizate împreună cu beta-blocante sau dacă există o funcție deprimată a VS sau în IAM. La pacienții cu PAD, controlul TA este cel mai important și alegerea specifică a agenților antihipertensivi depinde adesea de condițiile comorbide ale pacientului.

Referințe

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA și colab. Povara globală a bolii cardiace ischemice în 1990 și 2010: studiul Global Burden of Disease 2010. *Circulația* . 2014;129:1493-1501.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Anii de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) pentru 291 de boli și leziuni în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. *Lancet* . 2012;380:2197-2223.
3. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2013. *NCHS Data Brief* . 2014;(178):1-8.
4. Centre pentru servicii Medicare și Medicaid. *Condiții cronice în rândul beneficiarilor Medicare* . Baltimore: Chartbook; 2012.
5. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Relația dintre tensiunea arterială și riscul de boli cardiace coronare se schimbă odată cu îmbătrânirea? Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 2001;103:1245-1249.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* . 2002;360:1903-1913.
7. Mitchell GF. Rigiditate arterială și hipertensiune arterială: pui sau ou? *Hipertensiune arterială* . 2014;64:210-214.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Efectele scăderii tensiunii arteriale intensive și ale aspirinei cu doze mici la pacienții cu hipertensiune arterială: principalele rezultate ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii arteriale (HOT). Grupul de studiu HOT. *Lancet* . 1998;351:1755-1762.
9. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul așteptărilor din studiile epidemiologice prospective. *BMJ* . 2009;338:b1665.
10. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale în prevenirea și gestionarea bolii cardiace ischemice: o declarație științifică a Consiliului American Heart Association pentru Cercetarea Hipertensiunii arteriale și a Consiliului pentru Cardiologie Clinică și Epidemiologie și Prevenire. *Circulația* . 2007;115:2761-2788.
11. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD și colab. Rezultate de sănătate asociate cu diferite terapii antihipertensive utilizate ca agenți de primă linie: o meta-analiză de rețea. *JAMA* . 2003;289:2534-2544.

12. Ofițeri și coordonatori ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau un blocant al canalelor de calciu față de diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). *JAMA* . 2002;288:2981-2997.
13. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Clortalidona reduce evenimentele cardiovasculare în comparație cu hidroclorotiazida: o analiză de cohortă retrospectivă. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:689-694.
14. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Clortalidona în comparație cu hidroclorotia zidă în reducerea evenimentelor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analize de rețea. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:1110-1117.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. *N Engl J Med* . 1999;341:709-717.
16. Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, Fowkes CT. Spironolactonă pentru hipertensiune arterială. *Cochrane Database Syst* Rev. 2010: Cd008169.
17. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactonă versus placebo, bisopro lol și doxazosin pentru a determina tratamentul optim pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente (PATHWAY-2): un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. *Lancet* . 2015;356:2015-2068.
18. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. *N Engl J Med* . 2003;348:1309-1321.
19. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenonă la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare. *N Engl J Med* . 2011;364:11-21.
20. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blocante pentru hipertensiune arterială. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:Cd002003.
21. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* . 2015;387:957-967.
22. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ și colab. Documentul de consens al experților ACCF/AHA 2011 privind hipertensiunea la vârstnici: un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens clinic al experților elaborate în colaborare cu Academia Americană de Neurologie, Societatea Americană de Geriatrie, Societatea Americană pentru Cardiologie Preventivă, Societatea Americană de Hipertensiune, Societatea Americană de Nefrologie, Asociația Europeană a Cardiologilor și Societatea Europeană a Hipertensiunii. *J Am Coll Cardiol* . 2011;57:2037-2114.
23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Comparație randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Anchetatorii studiului pentru hipertensiunea sistolica din Europa (Syst-Eur). *Lancet* . 1997;350:757-764.
24. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparația tratamentului activ și placebo la pacienții chinezi mai în vârstă cu hipertensiune sistolice izolată. Hipertensiunea sistolică în China (Syst-China) Grup de colaborare. *J Hipertens* . 1998;16(12 Pt 1):1823-1829.
25. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Efectul amlodipinei asupra progresiei aterosclerozei și apariției evenimentelor clinice. PREVENȚI Anchetatorii. *Circulația* . 2000;102:1503-1510.
26. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Rezultatele finale ale studiului multicentric asupra aterosclerozei diuretice cu isradipine (MIDAS). Un studiu randomizat controlat. *JAMA* . 1996;276:785-791.
27. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, și colab. Studiu randomizat al efectelor antagoniștilor de calciu în comparație cu diureticele și beta-blocante asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în hipertensiune arterială: studiul Nordic Diltiazem (NORDIL). *Lancet* . 2000;356: 359-365.
28. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, și colab. Morbiditatea și mortalitatea la pacienții randomizați la tratament dublu-orb cu un blocant al canalelor de calciu cu acțiune lungă sau un diuretic în studiul internațional Nifedipine GITS: Intervenția ca obiectiv în tratamentul hipertensiunii (INSIGHT). *Lancet* . 2000;356:366-372.
29. Black HR, Elliott WJ, Grandits G și colab. Rezultatele principale ale studiului Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE). *JAMA* . 2003;289:2073-2082.
30. Turnbull F, Colaborare BPLTT. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Lancet* . 2003;362:1527-1535.
31. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. Un antagonist de calciu vs o strategie de tratament al hipertensiunii arteriale non-antagonist de calciu pentru pacienții cu boală coronariană. Studiul internațional Verapamil-Trandolapril (INVEST): un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2003;290:2805-2816.
32. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Efectul agenților antihipertensivi asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și tensiune arterială normală: studiul CAMELOT: un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2004;292:2217-2225.
33. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotia zidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. *N Engl J Med* . 2008;359:2417-2428.
34. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. *N Engl J Med* . 2000;342:145-153.
35. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G și colab. Studiu randomizat, controlat cu placebo, al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, la pacienții cu boală coronariană sau altă boală arterială ocluzivă. PARTEA-2 Grupul de cercetare colaborativă. Prevenirea aterosclerozei cu Ramipril. *J Am Coll Cardiol* . 2000;36:438-443.
36. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, și colab. Efectul inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei în comparație cu terapia convențională asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în hipertensiune arterială: studiu randomizat Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* . 1999;353:611-616.
37. Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. Eficacitatea atenololului și captoprilului în reducerea riscului de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 39. Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. *BMJ* . 1998;317:713-720.
38. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. Efectul nisoldipinei în comparație cu enalaprilul asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat nedependent de insulină și hipertensiune arterială. *N Engl J Med* . 1998;338:645-652.
39. Malmqvist K, Ohman KP, Lind L, Nystrom F, Kahan T. Efectele pe termen lung ale irbesartanului și atenololului asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea primară umană : investigația suedeză a hipertrofiei ventriculare stângi Irbesartan versus Atenolol (SILVHIA). *J Cardiovasc Pharmacol* . 2003;42:719-726.
40. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în studiul de intervenție losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiunea arterială (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. *Lancet* . 2002;359:995-1003.
41. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Rezultate la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat, tratați cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE . *Lancet* . 2004;363:2022-2031.
42. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Efectele telmisartanului blocant al receptorilor de angiotensină asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: un studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2008;372:1174-1183.
43. Bloch MJ, Basile JN. La persoanele cu intoleranță la inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei , telmisartanul blocant al receptorilor angiotensinei nu reduce incidența evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu risc ridicat: lecții învățate din Studiul de evaluare randomizată cu telmisartan la subiecții cu intoleranță la ACE cu boală cardiovasculară (TRANSCEND). *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:876-880.
44. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB, Li J. O explicație probabilă pentru curba J a riscului cardiovascular al tensiunii arteriale. *Am J Cardiol* . 2004;94:380-384.
45. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. Relația în formă de J între tensiunea arterială și mortalitate la pacienții hipertensivi: noi perspective dintr-o meta-analiză a datelor individuale-pacient. *Ann Intern Med* . 2002;136:438-448.
46. Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab. Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2010;362:1575-1585.
47. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Rezultatele strategiilor combinate de management al factorilor de risc cardiovascular în diabetul de tip 2: studiul randomizat ACCORD. *Îngrijirea diabetului* . 2014;37:1721-1728.
48. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
49. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M și colab. Tratamentul hipertensiunii la pacienții cu boală coronariană: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Americană de Hipertensiune. *J Am Coll Cardiol* . 2015;65:1998-2038.
50. Cruickshank JM. Tratamentul antihipertensiv și curba J. *Medicamente cardiovasc Ther* . 2000;14:373-379.
51. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogmă contestată: scăderea agresivă a tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi cu boală coronariană poate fi periculoasă? *Ann Intern Med* . 2006;144:884-893.
52. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. Curba J revizuită: o analiză a presiunii sângelui și a evenimentelor cardiovasculare în Trial Treating to New Targets (TNT). *Eur Heart J* . 2010;31:2897-2908.
53. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL. Relația dintre tensiunea arterială și evenimentele vasculare și mortalitatea la pacienții cu boală vasculară manifestă: curba J revizuită. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:14-21.
54. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014, a opta recomandare a comitetului național mixt pentru obiectivele de tensiune arterială revizuită: rezultate din studiul INVEST. *J Am Coll Cardiol* . 2014;64:784-793.
55. Winchester DE, Pepine CJ. Utilitatea blocadei beta în managementul contemporan al pacienților cu boală coronariană stabilă. *Am J Cardiol* . 2014;114:1607-1612.
56. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Rezultate clinice cu beta-blocante pentru infarctul miocaral: o meta-analiză a studiilor randomizate. *Am J Med* . 2014;127:939-953.
57. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. Utilizarea beta-blocantelor și rezultatele clinice la pacienții stabili cu și fără boală coronariană. *JAMA* . 2012;308:1340-1349.
58. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Beta-blocante pe termen lung pentru angina pectorală stabilă: revizuire sistematică și meta-analiză. *Eur J Prev Cardiol* . 2012;19:330-341.
59. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Trial european cu sarcina ischemică totală (TIBET). Efectele ischemiei și ale tratamentului cu atenolol, nifedipină SR și combinația acestora apar la pacienții cu angină cronică stabilă. Grupul de studiu TIBET. *Eur Heart J* . 1996;17:104-112.
60. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Efectele metoprololului vs verapamil la pacienții cu angină pectorală stabilă. Studiul de prognostic al anginei la Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* . 1996;17:76-81.
61. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analiză a studiilor care compară beta- blocante, antagoniști de calciu și nitrați pentru angina pectorală stabilă. *JAMA* . 1999;281:1927-1936.
62. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Antagoniști de calciu cu acțiune lungă la pacienții cu boală coronariană: o meta-analiză. *Am J Med* . 2009;122:356-365.
63. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Fox KM. Perindopril și beta-blocant pentru prevenirea evenimentelor cardiace și a mortalității la pacienții cu boală coronariană stabilă: un studiu european privind reducerea evenimentelor cardiace cu Perindopril în subanaliza bolii coronariene stabile (EUROPA). *Sunt Inima* J. 2015;170:1092-1098.
64. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Efectul captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE. *N Engl J Med* . 1992;327:669-677.
65. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ și colab. Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat cu insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele. *N Engl J Med* . 2003;349:1893-1906.
66. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, et al. Diferențele de gen în timp până la prezentarea pentru infarctul miocardic înainte și după o campanie națională de conștientizare cardiovasculară a femeilor: o analiză temporală din Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) și National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with ACWT. *Sunt Inima* J. 2010;160:80-87.e3.
67. Newby LK, Bhapkar MV, White HD și colab. Predictori ai rezultatului pe 90 de zile la pacienții stabilizați după sindroame coronariene acute. *Eur Heart J* . 2003;24:172-181.
68. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab. Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. *JAMA* . 2000;284:835-842.
69. Shlomai G, Kopel E, Goldenberg I, Grossman E. Asocierea dintre creșterea tensiunii arteriale sistolice de admitere la pacienții cu sindrom coronarian acut și rezultate favorabile timpurii și tardive. *J Am Soc Hypertens* . 2015;9:97-103.
70. Chin CT, Chen AY, Wang TY, et al. Ajustarea riscului pentru mortalitatea în spitale a pacienților contemporani cu infarct miocardic acut: registrul rețelei de rezultate ale tratamentului coronarian acut și al intervenției (ACTION) - obțineți cu ghidurile (GWTG) modelul de mortalitate prin infarct miocardic acut și scorul de risc. *Sunt Inima* J. 2011;161:113-122.e112.
71. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. Sângerări majore în spital în timpul îngrijirii infarctului miocardic cu supradenivelare și non-denivelare ST: derivarea și validarea unui model din ACTION Registry (R)-GWTG. *Am J Cardiol* . 2011;107:1136-1143.
72. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Riscul inițial de sângerare majoră în infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST: Scorul de sângerare CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulația* . 2009;119:1873-1882.
73. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictorii mortalității spitalicești în registrul global al evenimentelor coronariene acute. *Arch Intern Med* . 2003;163:2345-2353.
74. Lee D, Goodman SG, Fox KA, et al. Semnificația prognostică a prezentării tensiunii arteriale în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST în raport cu antecedentele de - hipertensiune arterială. *Sunt Inima* J. 2013;166:716-722.
75. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG și colab. Ghidul AHA/ACC 2014 pentru gestionarea - pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. *Circulația* . 2014;130:e344-e426.

76. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Utilizarea verapamilului la pacienții cu boli cardiovasculare: o prezentare generală a studiilor randomizate. *Clin Cardiol* . 1998;21:633-641.
77. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem și reinfarct la pacienții cu infarct miocardic fără undă Q. Rezultatele unui studiu dublu-orb, randomizat, multicentric. *N Engl J Med* . 1986;315:423-429.
78. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, et al. Rezultatele asupra sănătății asociate cu tratamentul cu beta-blocante și diltiazem al anginei instabile. *J Am Coll Cardiol* . 1998;32:1305-1311.
79. Multicentric Diltiazem Postinfarct Trial Research Group. Efectul diltiazemului asupra mortalității și reinfarctului după infarct miocardic. *N Engl J Med* . 1988;319:385-392.
80. Grupul de studiu danez privind Verapamilul în infarctul miocardic. Efectul verapamilului asupra mortalității și evenimentelor majore după infarctul miocardic acut (procesul Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* . 1990;66:779-785.
81. Grupul de cercetare interuniversitar din Olanda Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). Tratamentul precoce al anginei instabile în unitatea de îngrijire coronariană: o comparație randomizată, dublu orb, controlată cu placebo a ischemiei recurente la pacienții tratați cu nifedipină sau metoprolol sau ambele. Raportul grupului de cercetare interuniversitar cu nifedipină/metoprolol (HINT) din Olanda. *Br Heart J* . 1986;56:400-413.
82. Grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic. Indicații pentru inhibitorii ECA în tratamentul precoce al infarctului miocardic acut: prezentare sistematică a datelor individuale de la 100.000 de pacienți în studii randomizate. *Circulația* . 1998;97:2202-2212.
83. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Terapia pe termen lung cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă: o privire de ansamblu sistematică a datelor de la pacienți individuali. Grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic. *Lancet* . 2000;355:1575-1581.
84. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. *N Engl J Med* . 2008;358:1547-1559.
85. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Tensiunea arterială și incidența a douăsprezece boli cardiovasculare: riscuri pe parcursul vieții, ani de viață sănătoși pierduți și asociații specifice vârstei la 1,25 milioane de oameni. *Lancet* . 2014;383:1899-1911.
86. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, et al. Tensiunea arterială obișnuită, boală arterială periferică și risc vascular: studiu de cohortă pe 4,2 milioane de adulți. *BMJ* . 2015;351:h4865.
87. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Prevenirea secundară și mortalitatea în boala arterială periferică: Studiul național de examinare a sănătății și nutriției, 1999 până în 2004. *Circulație* . 2011;124:17-23.
88. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. Ghid de practică ACC/AHA 2005 pentru gestionarea - pacienților cu boală arterială periferică (extremitate inferioară, renală, mezenterică și aortică abdominală): un raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea pentru Medicină Vasculară și Biologie, Forța de Intervenție și Biologie Vasculară, Societatea de Intervenție ACC/AHA Ghid (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică): aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul inter-societal transatlantic; și Fundația pentru boli vasculare. *Circulația* . 2006;113:e463-e654.
89. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Consens inter-societal pentru managementul bolii arteriale periferice (TASC II). *J Vasc Surg* . 2007;45(Suppl S):S5-S67.
90. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Asocierea tensiunii arteriale sistolice cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 36): studiu observațional prospectiv. *BMJ* . 2000;321:412-419.
91. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Rezultate Printre pacienții hipertensivi cu boală arterială periferică și coronariană concomitentă: constatări ale studiului INTERnational VErapamil-SR/Trandolapril. *Hipertensiune arterială* . 2010;55:48-53.

32 Heart Failure

Kunal N. Karmali and Clyde W. Yancy



Povara insuficienței cardiace rămâne mereu prezentă cu o asociere de lungă durată, inexorabilă, cu hipertensiunea arterială. Deși progresele în terapia medicală bazată pe dovezi pentru insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție redusă au condus la reduceri impresionante ale morbidității și mortalității, povara reziduală a bolii rămâne semnificativă.

Insuficiența cardiacă este recunoscută ca orice afecțiune caracterizată printr-o relație nepotrivită între nevoile metabolice, de efort și/sau cognitive și performanța cardiacă. [1] Au fost identificate clar mai multe fenotipuri importante: insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă (HFrEF); insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată (HFpEF); și insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție fie „îmbunătățită", fie „limită". [2] În special pentru HFrEF, a fost bine stabilită o fiziopatologie convingătoare. Activarea neurohormonală, probabil inițiată de deformarea ventriculară din cauza unei leziuni ventriculare acute sau cronice, determină o cascadă de răspunsuri biologice dezadaptative, caracterizate de obicei prin activarea renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic. Aceste sisteme perturbate (și alte circuite neurohormonale) perpetuează disfuncția ventriculară stângă prin remodelare progresivă, adică modificări atât în formă, cât și în dimensiune, urmate de o deteriorare a performanței sistolice. [1] Severitatea bolii variază de la absența completă a oricăror simptome de insuficiență cardiacă (New York Heart Association, sau NYHA, clasa I) până la grade progresive de limitare, inclusiv simptome în repaus (NYHA clasa II până la IV). [2]

Cauzele insuficienței cardiace sunt proteice. Etiologiile tradiționale presupuse ale disfuncției ventriculare stângi, sistolice sau diastolice, includ boala coronariană, boala valvulară cardiacă, diverse - cardiomiopatii specifice și aritmii concomitente care conduc la disfuncția ventriculară stângă indusă de tahicardie. Cauzele mai puțin frecvente, dar totuși importante, includ tulburările metabolice, cum ar fi diabetul și bolile tiroidiene; miocar ditis; afecțiuni toxice atribuite în principal agenților chimioterapeutici, alcoolului și drogurilor ilicite; și virusul imunodeficienței umane (HIV). Există multe alte afecțiuni notabile care duc la insuficiență cardiacă și, ca toate considerațiile de mai sus, există dovezi rezonabile ale unui efect cauzal adevărat.

Hipertensiunea arterială a fost în mod tradițional asociată cu insuficiența cardiacă și a fost relativ ușor de dedus empiric o relație cauză-efect. Cu toate acestea, deși dovezile sunt de necontestat că hipertensiunea arterială este un *factor de risc* pentru insuficiența cardiacă , a fost mai puțin clar că hipertensiunea arterială este un *factor cauzal* pentru insuficiența cardiacă. În plus, este important să recunoaștem contribuția unică a hipertensiunii arteriale la HFpEF, un fenotip al insuficienței cardiace care este acum sindromul clinic predominant recunoscut în mediul spitalicesc și responsabil pentru mai mult de 50% din toate internările cu insuficiență cardiacă acută. [3] Spre deosebire de HFrEF unde există claritate a fiziopatologiei, aspectele celulare și moleculare ale fiziopatologiei HFpEF rămân evazive. Considerentele predominante implică fibroza, neconformitatea ventriculară, hipertrofia și ischemia; toate acestea pot fi afectate de hipertensiune arterială. [2] Probabil, nu există o cale dezadaptativă globală care să fie cauza principală a

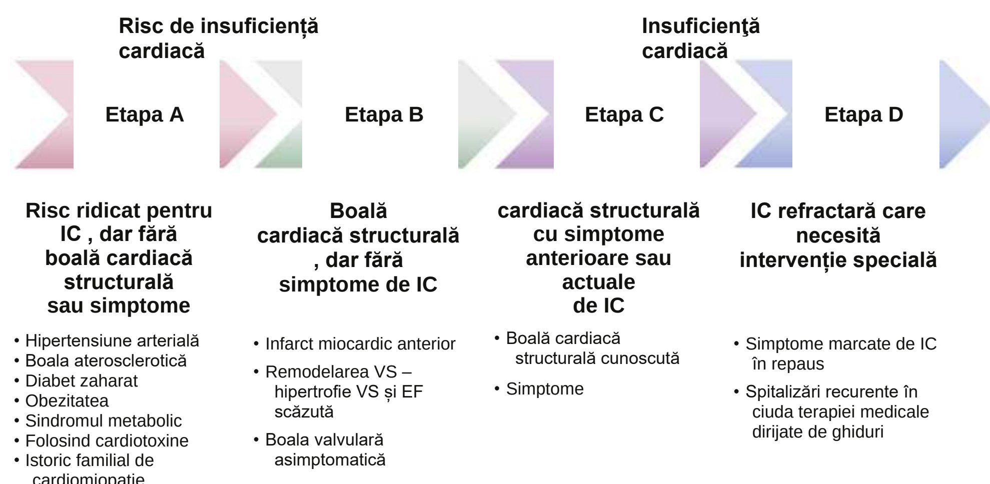
această afecțiune importantă, dar hipertensiunea arterială atunci când este aliniată cu boala coronariană, obezitatea, diabetul și fibrilația atrială , explică majoritatea comorbidităților concomitente asociate cu HFpEF clinic.

Considerațiile terapeutice sunt clare pentru HFrEF, dar mai puțin sigure pentru HFpEF. Managementul ICFEp este împiedicat de absența unui mecanism clar de disfuncție ventriculară stângă și de eterogenitatea persoanelor cu ICFEp. Există date rezonabile, dar nu definitive, care sugerează un beneficiu potențial al antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi (MCRA) [4] și semnale timpurii că inhibarea neprilizinei în combinație cu blocarea renină-angiotensină-aldosteron poate fi de ajutor. [5] Cele mai bune îndrumări continuă să determine un accent unic asupra comorbidităților concomitente, inclusiv hipertensiunea arterială, pentru care există ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi.

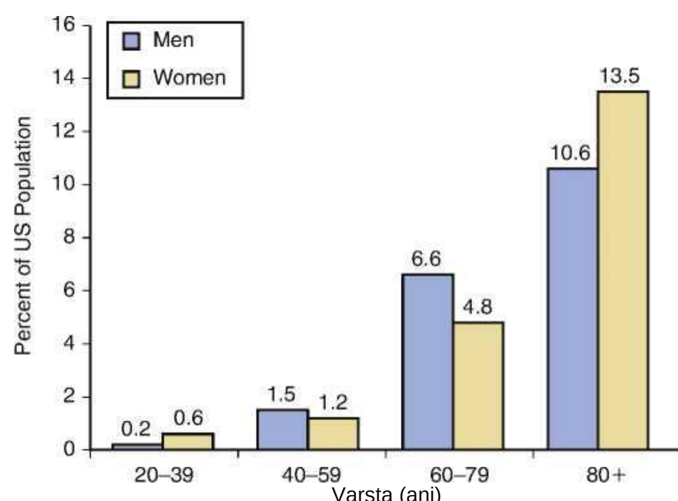
Pentru HFrEF, sunt disponibili algoritmi de tratament definiți și sunt populați cu terapii bazate pe dovezi dovedite că îmbunătățesc rezultatele. Ghidurile recente de practică clinică a Colegiului American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA)/Heart Failure Society of America (HFSA) evidențiază importanța ambilor purtători standard de terapie: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), blocanți ai receptorului II al angiotensinei (BRA), beta- blocante bazate pe dovezi ale receptorilor, antagonilici și MCRA antagoniști. dinitrat de izosorbid (ISDN) și defibrilator cardioverter implantabil/terapie de resincronizare cardiacă (ICD/CRT); și terapii mai noi: valsartan/sacubitril și ivabradină. [6] Rezultatele așteptate ale terapiei optime pentru HFrEF sunt acum substanțial mai bune decât așteptările istorice . Cu toate acestea, indiferent dacă starea insuficienței cardiace este ICFr, HFpEF sau chiar IC cu fracțiune de ejecție îmbunătățită sau limită , rămâne clar că prevenirea este intervenția mai preferabilă.

Ghidul Fundației American College of Cardiology (ACCF)/(AHA) pentru managementul insuficienței cardiace a adoptat o progresie treptată pentru a caracteriza istoria naturală a insuficienței cardiace. [2] Acest cadru organizează strategii de tratament pentru prevenirea și controlul factorilor de risc cum ar fi hipertensiunea arterială (stadiul A), tratarea modificărilor structurale și funcționale subclinice precum hipertrofia VS și disfuncția mecanică (stadiul B) și reducerea morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă simptomatică (stadiile C și D) (Fig. 32.1). Acest cadru subliniază importanța intervenției precoce în progresia insuficienței cardiace în etapele A și B înainte de apariția simptomelor.

Dintre toate strategiile potențiale care ar putea reduce incidența insuficienței cardiace, niciuna nu pare să aibă un randament mai mare decât tratamentul hipertensiunii arteriale. Astfel, o mai mare explorare a asocierii hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace este justificată. În acest capitol raportăm: analize epidemiologice care stabilesc asocierea puternică dintre hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă; studii longitudinale și experimentale care elucid mecanismele prin care hipertensiunea duce la insuficiență cardiacă clinică; și studii de reper la pacienți cu și fără



SMOCHIN. 32.1 Etape ale dezvoltării insuficienței cardiace conform Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii. *(Adaptat de la Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.* Circulation. *2013;128(16):e240-327.)*



SMOCHIN. 32.2 Prevalența insuficienței cardiace în rândul bărbaților și femeilor cu vârsta de 20 de ani și peste în Statele Unite din Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției (2009-2012). Prevalența insuficienței cardiace în Statele Unite crește odată cu vârsta. *(Date de la Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association.* Circulation. *2016;133(4):e38-60.)*

insuficiență cardiacă clinică care demonstrează efectul puternic al - terapiei antihipertensive asupra prevenirii evenimentelor de insuficiență cardiacă la persoanele cu sau cu risc de insuficiență cardiacă.

EPIDEMIA DE INSUFICIENȚĂ CARDIACA

La nivel mondial există 37 de milioane de oameni care trăiesc cu insuficiență cardiacă. [7] În Statele Unite, aproximativ 5,7 milioane de americani trăiesc cu insuficiență cardiacă, iar prevalența crește odată cu înaintarea în vârstă (Fig. 32.2) . Mai mult, în fiecare an sunt diagnosticate peste 650.000 de noi cazuri de insuficiență cardiacă. [8] Deși progresele în tratamentul insuficienței cardiace au îmbunătățit supraviețuirea, aproximativ 50% dintre persoanele diagnosticate cu insuficiență cardiacă vor muri în decurs de 5 ani. [8] Consecințele economice ale insuficienței cardiace sunt, de asemenea, uluitoare. Insuficiența cardiacă reprezintă mai mult de 1 milion de spitalizări în fiecare an, iar mulți dintre pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă un risc ridicat de spitalizare repetată, cu rate de readmisie la 30 de zile de 25%. [9] În 2012, costurile totale pentru insuficiența cardiacă au fost estimate la 30,7 miliarde de dolari. Dacă tendințele actuale continuă, prognozele prognozează că până în 2030, prevalența va crește la peste 8 milioane de persoane, iar costurile totale vor crește la 70 de miliarde de dolari. [10]

HIPERTENSIUNEA ÎN DEZVOLTAREA INSUFICIENȚEI CARDIACA

Cohortele bazate pe populație au jucat un rol fundamental în stabilirea hipertensiunii ca factor de risc dominant, modificabil pentru insuficiența cardiacă în populația generală. Studiul Framingham Heart a fost primul studiu care a descris asocierea dintre hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. În primii 16 ani de urmărire în cohorta originală Framingham, hipertensiunea antecedentă a fost raportată la 75% din cei 142 de persoane cu un nou caz de insuficiență cardiacă. [11] Analizele ulterioare din Framingham au raportat un risc de două ori mai mare de a dezvolta insuficiență cardiacă la bărbații cu hipertensiune arterială comparativ cu cei fără hipertensiune arterială (raportul de risc [HR] 2,07, interval de încredere 95% [IC] 1,34 până la 3,20) și un risc de trei ori mai mare la femei (HR 3,35, 95 % CI 1,73 . [12] Atunci când este cuplată cu prevalența ridicată a hipertensiunii în populație, hipertensiunea a explicat 39% din populație fracțiunea atribuibilă a insuficienței cardiace la bărbați și 59% la femei. Analizele pe termen mai lung efectuate de Lloyd-Jones și colab. au evidențiat, de asemenea, contribuția hipertensiunii la riscul de insuficiență cardiacă pe parcursul vieții. [13] În rândul bărbaților și femeilor din Framingham, riscul de insuficiență cardiacă pe parcursul vieții a fost de aproximativ 1 din 5, dar a fost de două ori mai mare la persoanele cu tensiune arterială de 160/100 mm Hg sau mai mult, comparativ cu cei cu tensiune arterială mai mică de 140/90 mm Hg (Fig. 32.3) .

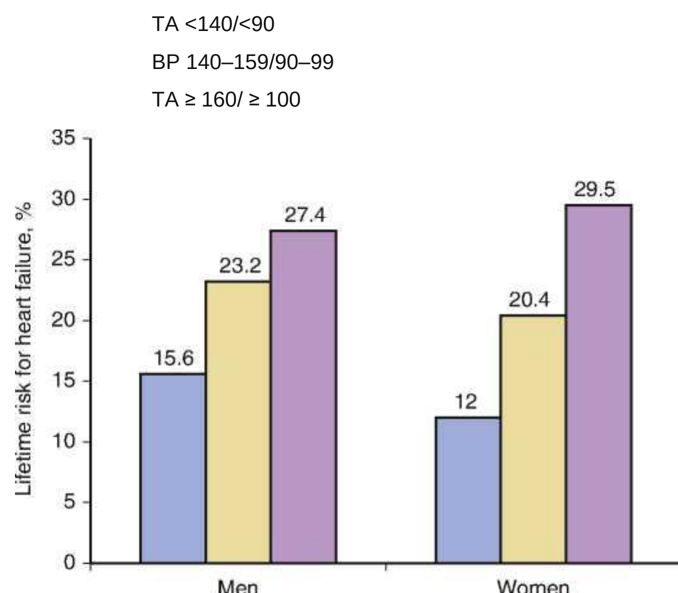
Analizele de cohortă au demonstrat, de asemenea, contribuția unică a hipertensiunii arteriale la riscul de insuficiență cardiacă la femei. În analiza riscului pe parcursul vieții a lui Lloyd-Jones și a colegilor, riscul de insuficiență cardiacă la bărbați a fost semnificativ mai mic pentru cei fără infarct miocardic antecedent. Cu toate acestea, riscul de insuficiență cardiacă pe parcursul vieții la femei a fost similar, indiferent de antecedentele de infarct miocardic. Este important, această observație subliniază mecanismele nonaterosclerotice prin care insuficiența cardiacă apare probabil la femei. [13] Analizele care compară factorii de risc pentru HFpEF cu HFrEF susțin aceste observații dezvăluind că sexul feminin și tensiunea arterială sistolica sunt ambele asociate cu șanse crescute de HFpEF față de HFrEF (odds ratio [OR] 2,29, 95% CI 1,35 până la 3,90 și OR 1,13 la 1,95% Hg, 1,90% Hg, 1,92% la ICrEF) respectiv). [14]

La afro-americani, hipertensiunea arterială a fost implicată ca un factor de risc cheie în disparitățile rasiale observate cu insuficiența cardiacă. [2] Atât în studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), cât și în studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), incidența insuficienței cardiace a fost mai mare la afro-americani în comparație cu alte grupuri de rasă/etnie, dar diferențele au fost atenuate, dar nu eliminate, după ajustarea pentru prevalența mai mare.

TABLE 32.1 Hazard Ratios and Population-Attributable Risk of Multiple Heart Failure Risk Factors in Men and Women From the Framingham Heart Study 1970-1996

	MEN		WOMEN	
RISK FACTOR	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Population-Attributable Risk, %	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Population-Attributable Risk, %
Hypertension	2.07 (1.34-3.20)	39	3.35 (1.67-6.73)	59
Myocardial infarction	6.34 (4.61-8.72)	34	6.01 (4.37-8.28)	13
Angina pectoris	1.43 (1.03-1.98)	5	1.68 (1.23-2.30)	5
Diabetes mellitus	1.82 (1.28-2.58)	6	3.73 (2.71-5.15)	12
Left ventricular hypertrophy	2.19 (1.49-3.21)	4	2.85 (1.97-4.12)	5
Valvular heart disease	2.47 (1.70-3.60)	7	2.13 (1.54-2.94)	8

Population-attributable risk was defined as (prevalence × [hazard ratio-1])/(1+ prevalence × [hazard ratio-1]). Hazard ratio is adjusted for angina pectoris, myocardial infarction, diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy, and valvular heart disease.
(Adapted from Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. *1996;275:1557-1562.)*
CI, Confidence interval.



SMOCHIN. 32.3 Risc pe parcursul vieții de insuficiență cardiacă la vârsta de 40 de ani până la vârsta de 85 de ani la bărbați și femei din Studiul Framingham Heart, în funcție de categoria inițială a tensiunii arteriale. Riscul de insuficiență cardiacă pe parcursul vieții este de două ori mai mare la persoanele cu tensiune arterială ≥ 160/ ≥ 100 mm Hg comparativ cu persoanele cu tensiune arterială < 140/<90 mm Hg. *(Date de la Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP și colab. Risc pe tot parcursul vieții pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive: Studiul Framingham Heart.* Circulation. *2002;106(24):3068-3072.)*

și un tratament mai slab al factorilor de risc tradiționali, cum ar fi hipertensiunea (Tabelul 32.2) . [15,16] Aceste constatări îndeplinesc definiția unei adevărate disparități de îngrijire a sănătății la afro-americanii cu hipertensiune arterială. [17] Caracteristicile inițiale din unele dintre cele mai timpurii studii privind insuficiența cardiacă, cum ar fi Studiile privind insuficiența cardiacă cu vasodilatator al Administrației Veteranilor (V-HeFT I și II) și Studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD) evidențiază, de asemenea, asocierea comparativ mai puternică a hipertensiunii arteriale și asocierea mai slabă a infarctului miocardic cu afro-americanul sistolic în comparație cu infarctul alb american. [18] Un set și mai definitiv de observații a apărut din Trialul African American Heart Failure (A-HeFT). [19] În acest studiu al insuficienței cardiace de clasă II-IV NYHA, finalizat la 1050 de afro-americani, aproximativ 50% dintre participanți au prezentat un antecedent de hipertensiune arterială, în timp ce mai puțin de 25% au avut un istoric evident de boală cardiacă ischemică ca cauză a disfuncției sistolice ventriculare stângi.

Datele din studiul privind dezvoltarea riscului arterei coronariene la adulții tineri (CARDIA), o cohortă de adulți tineri bazată pe populație, subliniază în continuare modul în care debutul mai devreme și un control mai slab al hipertensiunii arteriale contribuie la riscul de insuficiență cardiacă precoce în afro-americani. [20] Printre cei 5115 afro-americani și adulți albi cu vârsta cuprinsă între 18 și 30 de ani în CARDIA, 26 din cele 27 de evenimente de insuficiență cardiacă incidente la 20 de ani de urmărire au avut loc la afro-americani. Ca o observație suplimentară, pentru fiecare tensiune arterială diastolică cu 10 mm Hg mai mare a existat o dublare asociată a riscului de debut precoce a insuficienței cardiace la afro-americani (HR 2,1, IC 95% 1,4 până la 3,1). [20] Aceste date pro găsite solidifică contribuția unică a hipertensiunii arteriale la insuficiența cardiacă cu debut precoce la afro-americani.

BOALA INIMA HIPERTENSIVĂ

Boala de inimă hipertensivă descrie un spectru de afecțiuni legate de hipertensiunea arterială care progresează de la modificări subclinice structurale, mecanice, celulare și extracelulare ale miocardului până la simptomele clinice ale insuficienței cardiace. [21,22] În această paradigmă, sarcina hemodinamică cauzată de creșterea tensiunii arteriale crește stresul peretelui ventricularului stâng (LV), conducând la o îngroșare compensatorie a peretelui VS și o creștere a masei VS. Factori precum rasa, sexul, neurohormonii, citokinele și factorii de creștere modulează acest răspuns hipertrofic, ducând la fibroză, rigiditate miocardică, disfuncție mecanică și, în cele din urmă, insuficiență cardiacă (Fig. 32.4) . [21]

Hipertrofie și remodelare ventriculară stângă

Deși hipertrofia VS poate precede hipertensiunea arterială, este în general considerată a fi primul pas în dezvoltarea bolii cardiace hipertensive. [22] Datele din Framingham Heart Study au demonstrat pentru prima dată asocierea dintre hipertrofia VS definită de electrocardiogramă (ECG) și evenimentele cardiovasculare ulterioare. [23] Pe măsură ce modalitățile de imagistică s-au îmbunătățit, măsurarea directă a grosimii și masei peretelui VS cu ecocardiogramă și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a confirmat asocierea directă și liniară dintre tensiunea arterială și masa VS, o asociere care a fost și mai puternică utilizând monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe termen lung. [24] Studiile epidemiologice au demonstrat apoi asocierea dintre masa VS și boala cardiovasculară incidentă. [25-27] De exemplu, în Cardiovascular Health Study (CHS), indicele de masă VS mai mare pe ecocardiogramă a fost asociat cu disfuncția sistolică și diastolică și riscul viitor de insuficiență cardiacă, independent de prevalența incidentului infarctului miocardic. [26] În MESA, Bluemke și colab. au folosit RMN cardiac pentru a demonstra asocierea dintre nivelurile mai ridicate ale masei VS și insuficiența cardiacă incidentă (HR 1,4 la o creștere de 10%, 95% CI 1,2 până la 1,5), un risc care a apărut în principal la persoanele cu hipertrofie VS. [27]

Deși etapele bolii hipertensive de inimă sugerează o progresie unidirecțională, studiile randomizate, cum ar fi studiul Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) au demonstrat că

TABLE 32.2 Heart Failure Incidence Rates per 1000 Person-Years by Race and Gender in the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987 to 2002

	INCIDENCE RATES PER 1000 PERSON-YEARS OF FOLLOW-UP African Americans	Whites	UNADJUSTED HAZARD RATIO FOR HEART FAILURE (95% CI)	ADJUSTED HAZARD RATIO FOR HEART FAILURE (95% CI)
Men	9.1	6.0	1.38 (1.16-1.63)	0.86 (0.70-1.06)
Women	8.1	3.4	1.96 (1.04-3.67)	0.93 (0.46-1.90)

Hazard ratio is for risk of heart failure in African Americans to whites. After adjustments for traditional risk factors, the higher hazard for African Americans is attenuated. Adjusted hazard ratio is adjusted for age, low-density cholesterol, smoking status, education level, body mass index, serum creatinine, left ventricular hypertrophy by electrocardiography, alcohol use, and time-varying covariates that included diabetes, hypertension, and coronary heart disease.

(Adapted from Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival [from the Atherosclerosis Risk in Communities study]. Am J Cardiol. *2008;101:1016-1022.)*

CI, Confidence interval.

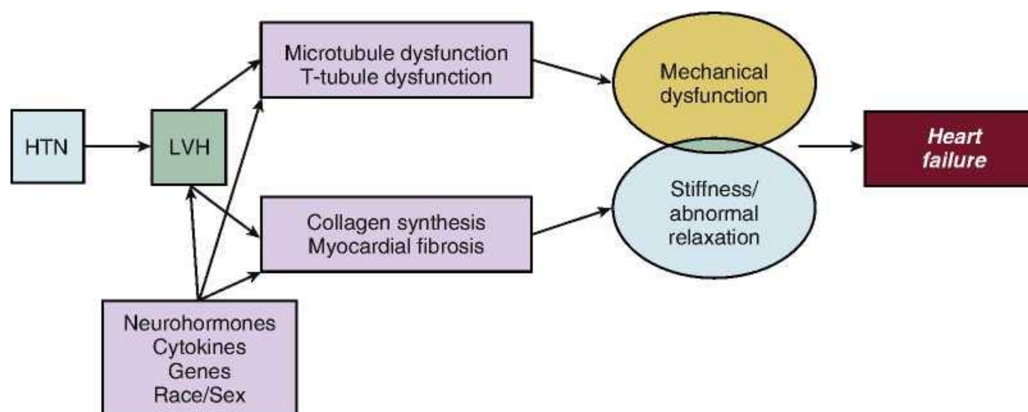


FIG. 32.4 Progression of hypertensive heart disease to heart failure. *HTN,* Hypertension; *LVH,* left ventricular hypertrophy.

agenții antihipertensivi pot reduce masa VS, o constatare care este, de asemenea, asociată cu rezultate îmbunătățite în analizele post-hoc. [28,29] Într-o meta-analiză a 80 de studii care compară eficacitatea diferitelor clase de medicamente antihipertensive pentru inversarea hipertrofiei VS la pacienții hipertensivi, Klingbiel și colab. au identificat că indicele de masă VS a scăzut cu 13% cu ARA, 11% cu blocante ale canalelor de calciu și 10% cu inhibitori ACE. [30]

Disfuncția sistolică și diastolică

Ecocardiografia a jucat, de asemenea, un rol esențial în elucidarea - efectelor tensiunii arteriale crescute asupra funcției mecanice cardiace care duce la insuficiență cardiacă clinică. Deși legătura directă dintre hipertensiune arterială și disfuncția sistolică este adesea complicată de bolile cardiovasculare concomitente , analize precum cele de la CHS au demonstrat relația directă și treptată între masa VS și disfuncția sistolică, independent de prevalența infarctului miocardic incident. [31]

Disfuncția diastolică, care se referă la anomalii în relaxarea și umplerea VS, este un semn distinctiv al bolii cardiace hipertensive. Deoarece VS se remodelează ca răspuns la hipertensiune arterială, apar hipertrofia miocitelor cardiace și modificări fibrotice care cresc rigiditatea VS și modifică proprietățile mecanice cardiace. Într-un studiu transversal al rezidenților din Australia, disfuncția diastolică a fost predominantă la 34,7% dintre adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 86 de ani și a fost asociată în mod independent cu un diagnostic de hipertensiune arterială (OR 1,5, IC 95% 1,2 până la 2,0), [32] o observație care a fost raportată și la locuitorii din comitatul Olmsted, Minnesota. [33] Mai recent, Santos și colab. au analizat datele a 4871 de participanți la ARIC pentru a demonstra că anomaliile în grosimea VS și parametrii diastolici apar chiar și la participanții cu prehipertensiune arterială (tensiune arterială de 120 până la 139 mm Hg sistolică și/sau 80 până la 89 mm Hg diastolică). [34] În aceste analize , participanții prehipertensivi au avut indici de masă VS mai mari

și rate mai mari de disfuncție diastolică ușoară, moderată și severă în comparație cu cei cu tensiune arterială optimă (tensiune arterială < 120/80 mm Hg). [34]

În ultimii ani, ecocardiografia cu speckle-tracking, care utilizează algoritmi computerizati pentru a urmări pixelii datelor imagistice, a apărut ca o tehnică nouă pentru măsurarea și cuantificarea directă a deplasării, vitezei și deformării miocardice (întindere sau contracție). [35] S-au dovedit că anomaliile acestor măsuri ale mecanicii cardiace sunt precursoare ale insuficienței cardiace. [36,37] Choi și colab. au demonstrat în MESA că tulpina circumferențială a fost asociată cu riscul viitor de insuficiență cardiacă la indivizii asimptomatici, chiar și după ajustarea pentru vârstă, diabet, hipertensiune arterială, infarct miocardic, masa VS și fracția de ejecție VS (HR 1,15 per 1%, 95% CI 1,01 până la 1,31). [36] Tensiunea arterială poate afecta negativ tulpina miocardică. În CARDIA, Kishi și colab. au demonstrat că expunerea cumulativă la presiunea arterială sistolică și diastolică neoptimală la vârsta adultă tânără a fost asociată cu o rată mai mică de deformare longitudinală și o rată de vârf longitudinală diastolică timpurie mai mică, două semne preclinice de insuficiență cardiacă, la 25 de ani de urmărire. [38] Puțini participanți la aceste analize au avut tensiunea arterială care depășește pragurile de tratament convenționale în orice moment în timpul urmăririi, evidențiind implicațiile expunerii la tensiunea arterială pe durata vieții și importanța prevenției primordiale, adică prevenirea hipertensiunii în sine ca mijloc de prevenire a bolilor cardiovasculare mai manifeste, inclusiv insuficiența cardiacă.

Modificări celulare și extracelulare

Pe lângă modificările structurale și mecanice de la hipertensiune, mai multe studii au relevat modificări celulare care se dezvoltă în contextul hipertensiunii și hipertrofiei VS. În modelele animale de miocard hipertrofiat cu presiune, încărcarea de stres a crescut densitatea microtubulilor, ducând la anomalii în microarhitectura celulară care a afectat contractila miocitelor

funcție.[39,40] Tubulii transversali (t), structurile celulare care reglează ciclul tardiv al calciului pentru contracțiile normale ale miocitelor, au fost, de asemenea, legate de boala cardiacă hipertensivă.[41] Într-un studiu, Wei și colab. au demonstrat că bandajul aortic toracic a dus la remodelarea tubului t la începutul dezvoltării hipertrofiei.[41] Această remodelare a fost prezentă înainte de evidența ecocardiografică a disfuncției VS și s-a agravat pe măsură ce insuficiența cardiacă a progresat (Fig. 32.5) . Aceste constatări au fost confirmate și de Shah și colab. în inimile de la șobolani hipertensivi spontan.[42] Ca răspuns la expunerea cronică la tensiuni arteriale crescute, tubulii T au devenit dezorganizați, ceea ce duce la tulburări ale ciclului intracelular al calciului și o tensiune anormală a miocardului înainte de evidența evidentă a disfuncției VS pe ecocardiogramă.[42] Aceste studii oferă o bază biologică pentru modificările celulare ultrastructurale care conduc la mecanici miocardice anormale și în cele din urmă precedă insuficiența cardiacă clinică.

S-a demonstrat, de asemenea, că modificările din matricea extracelulară joacă un rol important în progresia de la boala hipertensivă la insuficiență cardiacă. Administrarea exogenă de acetat de deoxicorticosteron, un mineralocorticoid, s-a dovedit la modelele animale de hipertensiune arterială și hipertrofie a presiunii VS pentru a crește fibroza miocardică, stresul oxidativ, rigiditatea diastolică și presiunile de umplere.[43,44] Anomalii ale nivelurilor metaloproteinazelor matriceale (MMP) și inhibitorilor tisulari ai MMP (TIMP) au fost, de asemenea, implicate în progresia bolii cardiace hipertensive.[45,46] Într-un studiu care a comparat pacienții cu hipertrofie VS cu martori, cei cu hipertensiune arterială și structură normală VS au avut niveluri normale de MMP, în timp ce cei cu hipertensiune arterială și hipertrofie VS au avut un profil MMP/TIMP care a favorizat degradarea matricei extracelulare și acumularea de colagen (niveluri scăzute de MMP-2 și MMP-13, niveluri ridicate de MMP-9 și niveluri ridicate de TIMP-1).[45] Biopsiile endomiocardice au confirmat asocierea dintre nivelurile adverse de MMP/TIMP și fibroza cardiacă și dilatația VS.[46]

Genetic

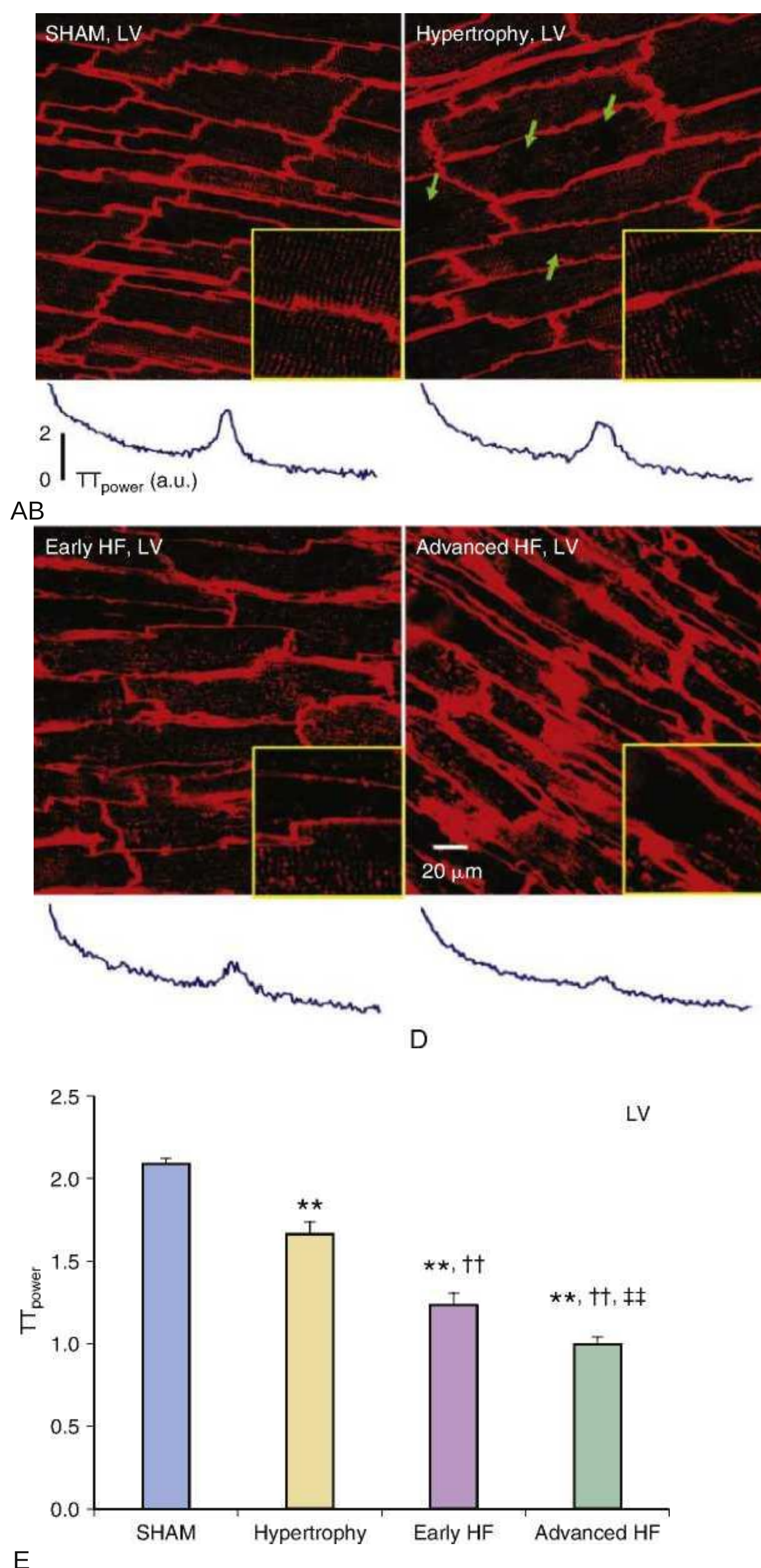
Având în vedere variabilitatea substanțială individuală și rasă/etnică a bolilor de inimă hipertensive, există un interes în creștere în identificarea determinanților genetici ai hipertrofiei VS. Atât în studiul Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) cât și în Dallas Heart Study, adulții afro-americani cu și fără hipertensiune arterială au avut o șansă de hipertrofie VS de două ori până la trei ori mai mare, chiar și după ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular și masa corporală.[47,48] Deși analizele de ereditabilitate din cohorte bazate pe familie, cum ar fi Framingham și HyperGEN, au confirmat ereditatea masei LV atât la albi, cât și la afro-americani, corelațiile sunt modeste și explică doar o mică parte a variației masei LV.[49,50] Studiile candidate bazate pe gene au identificat gene care codifică proteine implicate în performanța VS, precum și proteine care modifică semnalizarea celulară, creșterea miocitelor, metabolismul calciului și tensiunea arterială.[51] Cu toate acestea, multe dintre aceste studii sunt mici și includ subiecți cu etnii foarte diferite, limitând reproductibilitatea.[51] Recent, studii mari de asociere la nivelul genomului au fost utilizate pentru a identifica loci genetici asociați cu masa VS, grosimea peretelui VS și dovezile ECG ale hipertrofiei VS.[52,53] Deși aceste investigații genetice oferă multe speranțe pentru - intervenții moleculare țintite pentru tratarea și prevenirea bolilor de inimă hipertensive, rămân multe de descoperit despre variantele cauzale la sau în apropierea locilor candidati și semnificația lor funcțională. Aceste studii epidemiologice, imagistice și mecaniciste oferă o justificare convingătoare pentru identificarea hipertensiunii arteriale ca un factor de risc cheie în progresia insuficienței cardiace. Cu toate acestea, îmbunătățirea puternică și consecventă a rezultatelor insuficienței cardiace observată în studiile clinice cu agenți de scădere a tensiunii arteriale este cea care evidențiază tratamentul hipertensiunii arteriale ca țintă fundamentală a oricărei strategii de prevenire a insuficienței cardiace.

ÎNCERCĂRI DE HIPERTENSIUNE PENTRU A PREVENI INSUFICIENTA CARDIACA SIMPTOMATICĂ

Există date semnificative care sugerează că incidența insuficienței cardiace poate fi modificată favorabil printr-un management optim al hipertensiunii arteriale, în special la cei cu o povară mai mare de risc cardiovascular (Tabelul 32.3) .[2] Cele mai vechi studii clinice de testare a medicamentelor antihipertensive de la Veterans Administration Cooperative Study Groups au raportat reduceri ale evenimentelor de insuficiență cardiacă, dar dimensiunea eșantionului a fost mică și evenimentele au fost puține.[54,55] Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP) a fost unul dintre primele studii privind hipertensiunea arterială care a inclus un obiectiv prespecificat care examinează eficacitatea terapiei antihipertensive (clortalidonă 12,5 până la 25 mg plus atenolol 25 până la 50 mg, dacă este necesar) în prevenirea insuficienței cardiace.[56] Participanții randomizați la îngrijire în trepte pe bază de diuretice au avut o reducere cu 49% a evenimentelor de insuficiență cardiacă letale și nefatale pe parcursul unei perioade de urmărire medie de 4,5 ani (2,3% față de 4,4%; risc relativ [RR] 0,51, IC 95% 0,37 până la 0,71).[56] În mod similar, în grupul Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), randomizarea la indapamidă plus perindopril (după cum este necesar pentru a atinge o tensiune arterială țintă de 150/80 mm Hg) a fost asociată cu o reducere cu 64% a evenimentelor de insuficiență cardiacă (5,3% față de 14,8%; RR 0,35%, IC 0,36%, 0,92%, 0,92%, 0. placebo la 2 ani.[57] Studii precum studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) au demonstrat că inhibitorii ECA ar putea reduce, de asemenea, evenimentele de insuficiență cardiacă la participanții cu risc ridicat.[58] În studiul HOPE, printre participanții cu diabet zaharat sau boală vasculară stabilită, tratamentul cu ramipril a fost asociat cu o reducere cu 23% a evenimentelor de insuficiență cardiacă (9,0% față de 11,5%, RR 0,77, 95% CI 0,67 până la 0,87) după o medie de 4,5 ani de urmărire.[58]

Studiul pentru tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) a fost unul dintre cele mai mari studii clinice în managementul hipertensiunii arteriale care a testat eficacitatea clortalidonei în comparație cu lisinopril, amlodipină și doxazosin la 42.418 participanți cu hipertensiune arterială și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular.[59] La 3,3 ani, comparația cu doxazosină a fost întreruptă devreme din cauza vătămării.[60] Printre alte comparații, clorta lidona a fost asociată cu o reducere cu 38% a insuficienței cardiace (7,7% față de 10,2%; RR 0,62, 95% CI 0,48 până la 0,75) în comparație cu amlodipină și a fost asociată cu o reducere cu 19% a insuficienței cardiace (7,7% față de 10,2%; RR 8,9%; la 0,93) comparativ cu lisinopril la o perioadă medie de urmărire de 4,9 ani. Este de remarcat faptul că ALLHAT a inclus o proporție semnificativă de subiecți afro-americani la care a fost observată o reacție redusă la terapia cu inhibitori ai ECA.[59] Sciarreta și colab. au confirmat recent eficacitatea relativă a diureticelor tiazidice, în special a clortalidonei, în comparație cu alte clase de medicamente antihipertensive pentru prevenirea insuficienței cardiace într-o meta-analiză de rețea.[61] În cele 26 de studii identificate, cele mai eficiente trei clase de medicamente antihipertensive pentru reducerea insuficienței cardiace au fost diureticele tiazidice, inhibitorii ECA și ARA (OR 0,59, IC 95% 0,47 până la 0,73; OR 0,71, IC 95% 0,59 până la 0,85%; OR 0,59 până la 0,85%; 0,90;[61] În comparații directe și indirecte , diureticele tiazidice au fost marginal superioare inhibitorilor ECA și ARA; blocantele canalelor de calciu, beta-blocantele și alfa-blocantele au fost agenții cel mai puțin eficienți pentru prevenirea insuficienței cardiace.

Alte meta-analize s-au concentrat, de asemenea, pe amploarea scăderii tensiunii arteriale ca factor cheie al prevenirii insuficienței cardiace . Într-o meta-analiză recentă de înaltă calitate a 123 de studii de scădere a tensiunii arteriale, inclusiv 613.815 participanți în total, metaregresia a demonstrat că pentru fiecare reducere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice riscul de insuficiență cardiacă a fost redus cu 27% (RR 0,72, 95% CI 0,67 până la 0,78).[62] Cu toate acestea, și în această meta-analiză, anchetatorii au remarcat *eficacitatea mai mare a diureticelor tiazidice* și *inferioritatea canalului de calciu.*

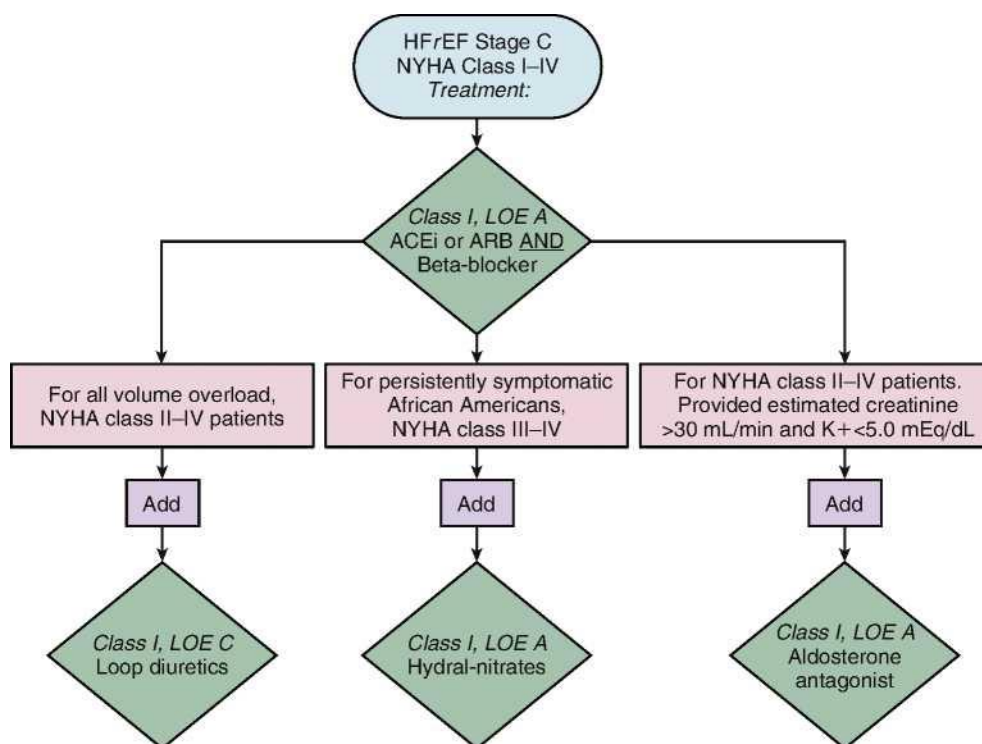


SMOCHIN. 32.5 Remodelarea progresivă a tubului t în cardiomiocitele de șobolan după expunerea la presiune-încărcare a benzilor aortice toracice. Imaginile afișează imagini reprezentative ale tubului t din ventriculii stângi ai inimii operate simulat (A), hipertrofice (B), insuficiență cardiacă precoce (C) și insuficiență cardiacă avansată (D). În inimile hipertrofice (B) se produce pierderea tubulilor T *(săgeți verzi)* care sunt mai răspândite cu insuficiență cardiacă precoce și avansată. Inserția cu cadru galben este o vedere mărită a unei zone de 40×40 μm din imaginile asociate. Datele cumulate pentru puterea miocitelor t-tubul (TTpower), o măsură a densității t-tubulului, în fiecare etapă sunt rezumate (E). *(De la Wei S, Guo A, Chen B, et al. Remodelarea tubulilor T în timpul tranziției de la hipertrofie la insuficiență cardiacă.* Circ Res. *2010;107(4):520-531.)*

TABELUL 32.3 **Efectele tratamentului ale scăderii tensiunii arteriale asupra rezultatelor insuficienței cardiace în studiile de referință privind hipertensiunea arterială**

STUDIU	NUMĂR DE PARTICIPANȚI	CRITERII DE INCLUZIUNE	INTERVENȚIE	DURATA (ANI)	DIFERENTA MEDIA TA TA INTRE GRUPE (mm Hg)	RATE ABSOLUTE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACĂ (INTERVENȚIE VS COMPARATOR)	RISC RELATIV DE INSUFICIENTĂ CARDIACA (IC 95%)
SHEP 1997	4736	Vârsta ≥ 60 de ani; PAS ≥ 160 mm Hg	Clortalidonă ± atenolol	4.5	-26,0/-8	2,3% față de 4,4%	RR 0,51 (0,37–0,71)
HYVET 2008	3845	Vârsta ≥ 80 de ani; PAS ≥ 160 mm Hg	Indapamidă ± perindopril	2.1	-15,0/-6	5,3% față de 14,8%	RR 0,36 (0,22–0,58)
Speranta 2000	9297	Vârsta ≥ 55 de ani; boli vasculare sau DZ + 1 factor de risc CV	Ramipril	4.5	-3/-2	9,0% față de 11,5%	RR 0,77 (0,67-0,87)
ALLHAT 2000, 2002	33.357	Vârsta ≥ 55 de ani; HTN + 1 factor de risc CV	Clortalidonă versus amlodipină; Clortalidonă versus lisinopril	4.9	-0,8/+0,8 -2,0/0	7,7% față de 10,2% 7,7% față de 8,7%	RR 0,62 (0,48-0,75) RR 0,81 (0,69-0,93)
SPRINT 2015	9361	Vârsta ≥ 50 de ani; PAS ≥ 130 mm Hg; risc crescut de BCV fără DZ	Ținta TAS <120 mm Hg față de ținta TAS <140 mm Hg	3.3	-18,2/-9,4	1,3%/an versus 2,1%/an	HR 0,62 (0,45-0,84)

În ALLHAT, datele pentru comparația dintre clortalidonă și doxazosină nu sunt prezentate deoarece acest grup a fost întrerupt devreme ca urmare a efectelor nocive cauzate de doxazosină. Date din Hypertension Systolic in the Elderly Project, SHEP [56]; Hypertension in the Very Elderly Trial, HYVET [57]; Tratament antihipertensiv și hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord Trial, ALLHAT [59,60]; Evaluare de prevenire a rezultatelor cardiace, HOPE [58]; și Trial de intervenție a tensiunii arteriale sistolice, SPRINT. [105] *TA,* tensiunea arterială; *CI,* interval de încredere; *CV,* cardiovasculare; *BCV,* boli cardiovasculare; *DZ,* diabet zaharat; *HR,* hazard ratio; *HTA,* hipertensiune arterială; *RR,* risc relativ; *SBP,* tensiune arterială sistolica.



SMOCHIN. 32.6 Terapie medicală bazată pe dovezi, orientată pe ghid, pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (HFrEF) în Ghidurile American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Guidelines 2013. *ACEi,* inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocant al receptorilor angiotensinei II; *nitrați hidralici,* hidralazină și izosorbid dinitrate ; *LOE,* nivel de evidență; *NYHA,* Asociația Inimii din New York. *(De la Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.* Circulation. 2013;128(16):e240-327.)

blocante pentru prevenirea insuficienței cardiace. În rezumat, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale cu diuretice tiazidice plus inhibitori ai ECA sau ARA este o parte esențială a strategiei de prevenire a insuficienței cardiace.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA CU FRACTȚIE DE EJECȚIE REDUSĂ

În HFrEF, terapia medicală dirijată de ghid cu inhibitori ai ECA , ARB, beta-blocante și MCRA este orientată spre întreruperea căilor neurohormonale dezadaptative care agravează insuficiența cardiacă (Fig. 32.6) . S-a demonstrat în mai multe studii clinice că acești agenți îmbunătățesc starea clinică, capacitatea funcțională, calitatea vieții, spitalizările și mortalitatea în insuficiența cardiacă sistolice. [2] Cu toate acestea, tensiunea arterială crescută în insuficiența cardiacă sistolice poate reprezenta, de asemenea, o încărcare hemodinamică semnificativă pentru un LV deja slab, iar acești agenți pot contribui la îmbunătățirea stării clinice prin scăderea tensiunii arteriale.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Inhibitorii ECA sunt unul dintre elementele de bază ale terapiei insuficienței cardiace și s-a demonstrat în mai multe studii că îmbunătățesc rezultatele insuficienței cardiace și mortalitatea, indiferent de severitatea insuficienței cardiace. [63-67] SOLVD, care a constat într-un studiu de tratament la indivizi simptomatici și un studiu de prevenire la indivizi asimptomatici, au fost esențiale în demonstrarea eficacității terapiei cu inhibitori ai ECA la pacienții cu HFrEF. [63,64] Alte studii de referință privind inhibitorii ACE, cum ar fi Veterans Heart Failure Trial II (V-HeFT II) și Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) au stabilit eficacitatea terapiei cu inhibitori ACE în HFrEF moderată și severă. [65,66] În 2000, Flather și colab. au finalizat o meta-analiză din cinci studii cu inhibitori ai ECA cu date despre participanți individuali de la 12.763 de participanți pentru a demonstra că inhibitorii ECA au scăzut mortalitatea cu 20% (OR 0,80, IC 95% 0,74 până la 0,87) și readmisiile cu insuficiență cardiacă cu 33% (OR 0,67, IC 95% 0,61 până la 0,74), susținând utilizarea pe scară largă a inhibitorilor ECA în HFrEF. [68]

Blocante ale receptorilor angiotensinei II

ARB joacă, de asemenea, un rol important în managementul HFrEF și au fost studiate în primul rând ca o opțiune de tratament pentru pacienții cu intoleranță la inhibitorii ECA și ca terapie suplimentară la terapia de bază cu inhibitori ai ECA. Unul dintre cele mai mari studii care a testat eficacitatea ARB la pacienții intoleranți la inhibitorii ECA a fost Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) - Trial alternativ. [69] În CHARM-Alternative, pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, fracțiune de ejecție VS de 40% sau mai puțin și intoleranță la inhibitorii ECA au fost randomizați la candesartan sau placebo. După o urmărire mediană de 33,7 luni, candesartanul a redus rezultatul compozit al decesului cardiovascular sau al spitalizării cu insuficiență cardiacă cu 30% comparativ cu placebo (33% față de 40%; HR ajustat 0,70, IC 95% 0,60 până la 0,81). [69] În studiul HEAAL, losartanul cu doză mare (150 mg) față de doză mică (50 mg) a fost comparat la 3846 de participanți cu insuficiență cardiacă simptomatică și disfuncție VS. [70] Tratamentul cu doze mari de losartan comparativ cu doze mici de losartan a fost asociat cu o reducere cu 10% a obiectivului principal combinat de deces și spitalizare pentru insuficiență cardiacă (43% față de 46%; HR 0,90, 95% CI 0,82 până la 0,99).

Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) a fost primul studiu de amploare care a evaluat efectul ARBs ca supliment la terapia de bază pentru insuficiența cardiacă. [71] În Val-HeFT, tratamentul cu valsartan nu a îmbunătățit mortalitatea, dar a redus rezultatul combinat al decesului și al morbidității cardiovasculare. [71] La acei pacienți din Val-HeFT care nu au putut tolera un inhibitor ACE, ARB singur a îmbunătățit rezultatele, susținând și rezultatul observat în CHARM-Alternative. Cu toate acestea, într-o analiză post-hoc de subgrup, participanții cărora li s-a administrat valsartan împreună cu un inhibitor ECA și un beta-blocant au avut efecte adverse crescute, ridicând îngrijorări cu privire la siguranța

o astfel de strategie de tratament. Un studiu de urmărire al investigatorilor CHARM, CHARM-Added, a confirmat beneficiile - tratamentului cu candesartan cu inhibitori ECA pentru reducerea morbidității cardiovasculare, dar au rămas probleme de siguranță. [72] Într-o revizuire sistematică Cochrane realizată de Heran și colab., retragerile din cauza evenimentelor adverse au fost cu 34% mai mari la pacienții cărora li s-a administrat combinație de inhibitori ai ECA și terapie ARB (creștere a riscului absolut 3,7%; RR 1,34, IC 95% 1,19 până la 1,51). [73] Din cauza problemelor de siguranță, ghidurile ACCF/AHA pentru insuficiență cardiacă oferă doar o recomandare de clasa IIb pentru luarea în considerare a unui ARB ca terapie adjuvantă la pacienții cu simptomatică persistentă și o recomandare de clasa III împotriva terapiei combinate de rutină ARB, inhibitori ECA și MCRA. [2]

Beta-blocante

Terapia cu beta-blocante este o piatră de temelie a managementului HFrEF. Primul studiu care a demonstrat un beneficiu al mortalității cu terapia beta-blocante a fost studiul Carvedilol Heart Failure Study Group din SUA. [74] Studiile ulterioare precum Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), Cardiac Insuficiență Bisoprolol Study I (CIBIS-I), Carvedilol Post-Infarct Survival Controlled Evaluation (CAPRICORN) și Carvedilol Prospective Prospective Reduced Studiul Randomizat (Cumullativ Supraviețuire) în mortalitate și morbiditate cardiovasculară. [75-78] O meta-analiză recentă în rețea a 21 de studii care compară beta-blocantele cu alte beta-blocante sau alte tratamente la pacienții cu HFrEF a confirmat că terapia cu beta-blocante a redus mortalitatea cu 31% (OR 0,69, IC 95% 0,56 până la 0,80). [79] Prin comparații indirecte între diferite tipuri de beta-blocante, au existat dovezi insuficiente pentru a demonstra o diferență între tipurile de beta-blocante. În ghidurile ACCF/AHA din 2013, carvedilolul, succinatul de metoprolol și bisoprololul sunt singurele terapii recomandate pentru un pacient cu disfuncție sistolică VS, având în vedere eficacitatea lor dovedită în studiile clinice randomizate . [2]

Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi

Recent, MCRA au apărut ca pilon al terapiei la pacienții cu HFrEF care sunt deja tratați cu inhibitori ai ECA (sau BRA) și beta-blocante. Studiul randomizat de evaluare a Aldactonei (RALES) a fost primul studiu care a demonstrat eficacitatea spironolactonei în HFrEF. [80] În RALES, pacienții cu simptome severe (NYHA-III/IV) de insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție VS de 35% sau mai puțin au fost randomizați la spironolactonă sau placebo. După o urmărire medie de 24 de luni, spi ronolactona a fost asociată cu o reducere cu 30% a mortalității de toate cauzele (35% față de 46%; RR 0,70, 95% CI 0,60 până la 0,82), precum și cu reduceri ale deceselor cardiovasculare și spitalizărilor cu insuficiență cardiacă. [80] Beneficiile MCRA au fost, de asemenea, demonstrate în Studiul de supraviețuire și eficacitate a insuficienței cardiace post-infarct miocardic cu eplerenonă (EPHESUS) [81] și Studiul de Eplerenone în Spitalizările și Supraviețuirea Pacienților Ușori în Insuficiența Cardiacă (EMPHASIS-HF). [82] În EMPHASIS-HF, eplerenona a redus obiectivul final al morții cardiovasculare sau al spitalizării cu insuficiență cardiacă cu 34% (18,3% față de 25,9%; HR 0,63, 95% CI 0,54 până la 0,74) la o urmărire mediană de 21 de luni la pacienții cu simptome HA II și NY (funcție LV) ușoare. [82] Studiul EMPHASIS-HF a fost deosebit de demn de remarcat deoarece a demonstrat că terapia MCRA a fost benefică la toți pacienții cu HFrEF simptomatică, chiar și la cei cu simptome ușoare.

Dinitrat de hidralazină/izosorbid

Combinația de hidralazină și dinitrat de izosorbid (hidralazină/ISDN) este, de asemenea, o componentă importantă a tratamentului insuficienței cardiace la pacienții cu HFrEF. Deși inimă timpurie

studii de eșec precum V-HeFT I au sugerat un beneficiu de mortalitate pentru hidralazină/ISDN, [83] V-HeFT II a demonstrat un beneficiu de supraviețuire pentru inhibitorii ECA față de hidralazină/ISDN. [66] În mod remarcabil, analizele post-hoc efectuate de Carson și colab. au sugerat diferențe rasiale potențial importante în răspunsul la terapia cu hidralazină/ISDN. [84] În V-HeFT I, tratamentul cu hidralazină/ ISDN a condus la un beneficiu de supraviețuire de 47% (reducere RR) în rândul afro-americanilor. În V-HeFT II, beneficiul mortalității al enalaprilului față de hidralazină/ISDN a fost observat doar la participanții albi, dar afro-americanii au răspuns în mod similar la ambele medicamente, fără nicio dovadă a unei diferențe. Analizele biochimice au demonstrat că diferențele rasiale în activarea neurohormonală (niveluri mai mari de norepinefrină în plasmă și niveluri de renină plasmatică la participanții albi) au explicat în parte răspunsul terapeutic mai mare la inhibitorii ACE la albi decât afro-americanii. [84] Acest lucru, împreună cu datele care demonstrează o activitate redusă a oxidului nitric și creșterea - stresului oxidativ în endoteliul afro-americanilor, [85] a condus la ipoteza African-American Heart Failure Trial (A-HeFT), care a testat dacă hidralazina/ISDN a îmbunătățit sau nu supraviețuirea la afro-americanii auto-identificați cu HFrEF. [19] În A-HeFT, afro-americanii autoidentificați cu simptome NYHA-III/IV și disfuncție VS pe inhibitori ai ECA și beta-blocante au fost randomizați la hidralazină/ISDN sau placebo. După o urmărire mediană de 10 luni, terapia cu hidralazină/ISDN a fost asociată cu o reducere cu 43% a - mortalității de orice cauză (6,2% față de 10,2%; HR 0,57, $p = 0,01$) și o reducere cu 33% a primei spitalizări pentru insuficiență cardiacă (16,4% față de 22,04%; $p = 0,01$). [19]

Diuretice de ansă

Spre deosebire de inhibitorii ECA, BRA, beta-blocantele și MCRA, efectele diureticelor asupra mortalității și morbidității nu au fost studiate la pacienții cu HFrEF. În ghidurile ACCF/AHA pentru insuficiența cardiacă, diureticele sunt recomandate pentru ameliorarea simptomelor congestive de dispnee și edem. [2] O revizuire recentă a sistemului Cochrane a identificat 14 studii cu 525 de participanți care au testat eficacitatea diureticelor în insuficiența cardiacă. [86] În revizuirea lor, terapia cu diuretice de ansă a redus mortalitatea și spitalizarea cu insuficiență cardiacă , dar aceste rezultate au fost raportate în doar trei studii (202 participanți) și două studii (169 participanți), respectiv . Mai mult, efectele grupate ale tratamentului au avut intervale largi de încredere, reducând precizia estimărilor. [86]

Terapii mai noi pentru insuficiența cardiacă

Potențialele terapii inovatoare pentru insuficiența cardiacă au apărut recent. În studiul PARADIGM-HF, combinația de valsartan/sacubitril, un ARB cu un inhibitor de neprilizină sau ARNI, în cadrul terapiei medicale și cu dispozitive bazate pe dovezi, a redus rezultatul primar al morții cardiovasculare și insuficienței cardiace cu 20% în comparație cu inhibarea ECA (21,8% versus 26,5%; 26,5%; 0,73 până la 0,87). [87] Astfel, compusul ARNI s-a dovedit superior terapiei cu inhibitori ai ECA pentru HFrEF în cadrul terapiei medicale și cu dispozitive bazate pe dovezi indicate altfel . Ca tratament pentru hipertensiune arterială, există foarte puține date cu această nouă combinație, dar o iterație anterioară a unui inhibitor ECA cu un inhibitor de neprilizină a dat o eficacitate destul de bună de scădere a tensiunii arteriale, dar cu rate inacceptabil de mari de angioedem. [88,89] Studiile actuale au demonstrat dovezi minime de angioedem, iar evenimentele observate până în prezent au fost de severitate mai mică. Ivabradina, singurul inhibitor al canalului *f* al nodului SA, cu proprietatea singulară a încetinirii ritmului cardiac, s-a demonstrat recent că reduce morbiditatea din cauza insuficienței cardiace atunci când este adăugată la terapia medicală standard bazată pe dovezi, cu o frecvență cardiacă persistentă mai mare de 70 de bătăi pe minut. [90] Nu există date referitoare la ivabradină și hipertensiune arterială.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA CU FRACTIE DE EJECȚIE CONSERVATĂ

Deoarece multe dintre aceleași anomalii neurohormonale care duc la HFrEF au fost implicate în patogeneza HFpEF, studiile terapeutice pentru HFpEF au testat agenți similari. [91,92] Cu toate acestea, spre deosebire de HFrEF, studiile clinice care au testat beta-blocante, nitrați, inhibitori ECA și în special ARB și MCRA au avut rezultate în mare măsură dezamăgitoare.

Rolul ARB în HFpEF a fost studiat în Studiul Candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM)-Preserved și irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată (I-PRESERVE). [93,94] Ambele studii nu au reușit să atingă rezultatul lor primar, care a inclus obiective compozite constând în mortalitate de orice cauză, deces cardiovascular, spitalizare pentru insuficiență cardiacă și/sau spitalizare pentru o cauză cardiovasculară. Deși terapia cu candesartan a redus spitalizările cu insuficiență cardiacă în CHARM-Preserved în analizele secundare, acest semnal nu a fost observat pentru I-PRESERVE. [93,94]

Antagonismul aldosteronului randomizat în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată (RAAM-PEF) și Blocarea receptorilor de aldosteron în insuficiența cardiacă diastolică (Aldo-DHF) au testat ambele efectele MCRA la pacienții cu HFpEF. [95,96] Ambele studii au demonstrat îmbunătățiri ale funcției diastolice la pacienții tratați cu MCRA, dar acest lucru nu s-a tradus la îmbunătățiri ale capacității de efort. Tratamentul insuficienței cardiace cu funcție cardiacă conservată cu un antagonist de aldosteron (TOPCAT) a fost cel mai mare studiu care a testat efectele MCRA la pacienții cu HFpEF. [97] După o urmărire medie de 3,3 ani, spironolactona nu a redus rezultatul primar al evenimentelor cardiovasculare compozite, dar a redus spitalizările cu insuficiență cardiacă cu 17% (12,0% față de 14,2%; HR 0,83, 95% CI 0,69 până la 0,99). [97] Analizele secundare și post-hoc ulterioare au sugerat că beneficiile clinice au apărut în principal la pacienții cu peptidă natriuretică de tip B mai mare și la cei înrolați în Americi. [97,98] Într-o revizuire recentă, Chen și colab. au rezumat starea actuală a dovezilor pentru MCRA în HFpEF. [99] În cele 14 studii identificate, MCRA au redus riscul de spitalizare cu insuficiență cardiacă cu 17% (RR 0,83, 95% CI 0,70 până la 0,98), au îmbunătățit calitatea vieții (diferența medie ponderată -5,16, 95% CI -8,03 până la -2,30) și au îmbunătățit parametrii diastolici multipli. Cu toate acestea, nu a fost observat niciun efect asupra mortalității de toate cauzele (RR 0,90, 95% CI 0,78 până la 1,04). [99]

Ghidurile ACCF/AHA reflectă incertitudinea din studiile HFpEF prin nerecomandând niciun agent specific cu indicații de clasa I pentru HFpEF. În schimb, ghidurile recomandă să urmați recomandările pentru hipertensiune arterială pentru gestionarea tensiunii arteriale și tratamentul cu diuretice pentru controlul volumului.[9] Analizele post-hoc de la ALLHAT susțin această abordare demonstrând eficacitatea clortalidonei în prevenirea HFpEF. [100] Printre cei 910 de participanți la ALLHAT spitalizați cu insuficiență cardiacă și cu evaluarea fracției de ejecție, clortalidona a redus semnificativ riscul de HFpEF (definit ca ejecție VS ≥ 50%) în comparație cu amlodipină, lisinopril și doxazosin (HR 0,69, 95% CI 0,53; 95% CI 0,53; 0,56 până la 0,97 și HR 0,53, 95% IC 0,38 până la 0,73); [100]

O STRATEGIE PENTRU GHIDAREA TRATAMENTULUI HIPERTENSIUNII PENTRU A PREVENI INSUFICIENTA CARDIACA

Prevenirea, tratamentul și controlul afecțiunilor predispozante precum hipertensiunea arterială sunt esențiale pentru a preveni insuficiența cardiacă și pentru a îmbunătăți sănătatea cardiovasculară.

Paradigma actuală pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare subliniază importanța riscului absolut de boli cardiovasculare pentru a ghida intensitatea eforturilor de prevenire. Acesta este principiul conducător din spatele ghidurilor de tratament cu colesterolul atât în Statele Unite, Regatul Unit, cât și în Europa. [101-103] În Statele Unite, ACC/AHA

Ghidurile privind colesterolul folosesc praguri de risc cardiovascular pentru a ghida inițierea cu statine și intensitatea tratamentului. [101] Deși evaluarea riscului cardiovascular este inclusă în unele linii directoare pentru hipertensiune, [103] pragurile și obiectivele tratamentului au fost în general aceleași pentru riscul cardiovascular ridicat și scăzut.

Recent, Sundström și colab. au condus o meta-analiză utilizând date despre participanți individuali de la 51.917 participanți incluși în 11 studii din Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale, care oferă suport empiric pentru utilizarea evaluării riscurilor pentru a ghida deciziile de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale. [104] Aceste analize au demonstrat că reducerea riscului relativ pentru evenimente cardiovasculare majore din terapia activă sau mai intensivă pentru scăderea tensiunii arteriale a fost similară în patru straturi de risc; și, în consecință, beneficiile absolute ale terapiei de scădere a tensiunii arteriale au fost progresiv mai mari pe măsură ce riscul inițial a crescut. Foarte important, aceste constatări au fost - consistente pentru toate rezultatele cardiovasculare specifice cauzei, dar au fost cele mai mari din punct de vedere calitativ pentru obiectivele insuficienței cardiace (Fig. 32.7) .

Aceste constatări sunt și mai relevante în contextul studiului SPRINT (Sistolic Blood Pressure Intervention Trial), publicat recent, în care participanții cu risc crescut de boli cardiovasculare (de exemplu, 10 ani cu risc de boală cardiovasculară [CVD] ≥ 15%, vârstă ≥ 75 de ani, boală cronică de rinichi sau boală vasculară stabilită) au fost randomizați la o scădere a tensiunii arteriale standard Hg 140. comparativ cu scăderea tensiunii arteriale intense (tensiune arterială sistolica țintă < 120 mm Hg). [105] După o urmărire mediană de 3,3 ani, tratamentul intensiv a fost asociat cu o reducere cu 25% a - evenimentelor cardiovasculare majore, inclusiv insuficiența cardiacă, comparativ cu tratamentul standard (1,65% pe an față de 2,19% pe an; HR 0,75, 95% CI 0,64 până la 0,89) (vezi tabelul 32) . Cu toate acestea, efectul benefic a fost determinat în primul rând de o reducere cu 38% a insuficienței cardiace (0,41% pe an față de 0,67% pe an; HR 0,62, 95% CI 0,45 până la 0,84) și o reducere cu 43% a decesului cardiovascular (0,25% pe an față de 0,7% IC 95% pe an 0,7% 90% pe an). 0,38 până la 0,85). Aceste studii stabilesc imperativul de a trata tensiunea arterială intens la persoanele cu risc crescut pentru a preveni insuficiența cardiacă.

REZUMAT

- Insuficiența cardiacă este asociată cu morbiditate/mortalitate substanțială și este inexorabil legată de hipertensiune arterială.
- Hipertensiunea arterială este un factor de risc cunoscut pentru insuficiența cardiacă, atât fracția de ejecție redusă, cât și fracția de ejecție conservată . La cei cu hipertensiune arterială, există o creștere de câteva ori a incidenței insuficienței cardiace, mai gravă la afro-americani.
- Dovezile rezonabile sugerează cu tărie că hipertensiunea arterială este un *factor cauzator* al insuficienței cardiace.
- Modificările ultrastructurale, modificările încordării și patologice - hipertrofia ventriculară stângă predispun la disfuncție ventriculară stângă și probabilă insuficiență cardiacă.
- Terapiile bazate pe dovezi pentru insuficiența cardiacă cu fracție de

Insuficiența cardiacă este o povară a sănătății publice cu consecințe substanțiale pentru viitorul asistenței medicale și a sănătății populației. Liniile directoare pentru managementul insuficienței cardiace subliniază dezvoltarea progresivă și treptată a insuficienței cardiace, concentrându-se pe rolul cheie al prevenirii în amonte pentru a preveni evenimentele de insuficiență cardiacă în aval. Prevenirea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale reprezintă o țintă crucială pentru eforturile de prevenire în toate etapele insuficienței cardiace, având în vedere rolul semnificativ al hipertensiunii arteriale în modificările structurale și mecanice care duc la insuficiența cardiacă. Prin screening, urmată de reducerea precoce și intensivă a tensiunii arteriale la persoanele cu risc crescut înainte de insuficiența cardiacă clinică, este destul de probabil să diminuăm povara insuficienței cardiace.

ejecție redusă reduc morbiditatea și mortalitatea atribuibile insuficienței cardiace, în timp ce țintirea comorbidităților concomitente reflectă cele mai bune strategii actuale de îngrijire pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție conservată.

- Tratamentul hipertensiunii arteriale este asociat cu o reducere a dezvoltării insuficienței cardiace și mai ales la cei cu cel mai mare risc global de boli cardiovasculare.

LACUUNE ACTUALE A DOVEZEI

Grup de risc	Activ/ mai mult n/N	Placebo/ mai puțin n/N	Raportul de risc (IC 95%)
Risc de 5 de BCV			
<11%	419/10644	623/14836	0,82 (0,73; 0,93)
11–15%	443/5679	599/6865	0,85 (0,75 0,96)
15–21%	467/3944	575/4343	0,87 (0,78; 0,98)
≥ 21%	472/2760	569/2846	0,85 (0,76; 0,95)
			p pentru tendință = 0,30

0,5 1.5

Favoruri active/mai multe Favorizează placebo/mai puțin

Grup de risc	Activ/ mai mult n/N	Placebo/ mai puțin n/N	Diferența de risc (IC 95%)
Risc de 5 ani de BCV			
<11%	419/10644	623/14836	- 1,41 (- 2,05, - 0,77)
11–15%	443/5679	599/6865	19 5 (3 09 0 82)
15–21%	467/3944	575/4343	- 2,41 (- 4,04, - 0,77)
≥ 21%	472/2760	569/2846	- 3,84 (- 6,06, - 1,61)
			p pentru tendință = 0,04

- 5 - 4 - 3 - 2 - 1

Favoruri active/mai multe Favorizează placebo/mai puțin

CONTROLUL O

Grup de risc	Activ/ mai mult n/N	Placebo/ mai puțin n/N	Raportul de risc (IC 95%)
Risc de 5 de BCV			
<2,6%	102/14560	119/20070	0,91 (0,70; 1,18)
2,6–4,5%	104/4503	118/4839	0,93 (0,71, 1,21)
4,5–7,0%	101/2362	120/2376	0,87 (0,67; 1,12)
>7,0%	90/1651	131/1674	0,72 (0,55, 0,93)
			p pentru tendință = 0,15

0,5 1.5

Favoruri active/mai multe Favorizează placebo/mai puțin

Grup de risc	Activ/ mai mult n/N	Placebo/ mai puțin n/N	Diferența de risc (IC 95%)
Risc de 5 de BCV			
<11%	419/10644	623/14836	- 0 12 (- 0 36 0 11)
11–15%	443/5679	599/6865	0 95 (0 99 0 47)
15–21%	467/3944	575/4343	- 1,04 (- 2,52, 0,44)
≥ 21%	472/2760	569/2846	- 3,28 (- 5,30, - 1,25)
			p pentru tendință = 0,09

- 5 - 4 - 3 - 2 - 1 0

Favoruri active/mai multe Favorizează placebo/mai puțin

B

SMOCHIN. 32.7 Efectele reducerii tensiunii arteriale asupra riscurilor relative și absolute de evenimente cardiovasculare (BCV) (definite ca boală coronariană, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și deces cardiovascular) (A) și insuficiență cardiacă (B) din 11 studii incluse în Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale. Grupurile sunt definite de niveluri diferite de risc cardiovascular la momentul inițial, iar pragurile de risc au fost selectate pentru a avea rate similare de evenimente în fiecare grup. *(Modificat din Sundström J, Arima H, Woodward M, et al. Tratament de scădere a tensiunii arteriale bazat pe riscul cardiovascular: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului.* Lancet. *2014;384(9943):591-598.)*

2. Deși acum este un adevăr evident că scăderea tensiunii arteriale sistolice la 120 mm Hg previne insuficiența cardiacă la persoanele cu risc, nu se știe dacă un efect diferențial este văzut ca o funcție a clasei de medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii sau dacă acesta este doar un efect de scădere a tensiunii arteriale.
3. Datele disponibile se referă la prevenirea insuficienței cardiace la adulții cu hipertensiune arterială. Nu se știe dacă intervenția precoce la adulții tineri și/sau adolescenții cu risc de hipertensiune arterială (prevenirea primordială) va preveni eventuala dezvoltare a insuficienței cardiace și nici nu este clar că este disponibil un surogat suficient pentru a testa prospectiv această ipoteză fără un studiu de mai mulți ani, chiar și de decenii.
4. Este plauzibil că agenții mai noi, cum ar fi valsartan/sacubitril, indicați acum pentru insuficiența cardiacă, pot reprezenta terapii puternice pentru a reduce progresia de la hipertensiune la insuficiență cardiacă dacă sunt dislocați în stadiile A sau B. Testarea utilității valsartan/sacubitril în acest cadru este un pas viitor rezonabil în dezvoltarea unor terapii specifice pentru prevenirea insuficienței cardiace.

CONCLUZIE

Referințe

1. Hasenfuss G, Mann DL. Fiziopatologia insuficienței cardiace. În: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Boala de inimă a lui Braunwald: un manual de medicină cardiovasculară* , *ediția a 10-a* . Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2015:454-472.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B și colab. Ghidul ACCF/AHA din 2013 pentru managementul insuficienței cardiace: un raport al Fundației American College of Cardiology/Task Force al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. *Circulația* . 2013;128:e240-327.
3. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. O evaluare contemporană a epidemiei de insuficiență cardiacă din Olmsted County, Minnesota, 2000 până în 2010. *JAMA Int Med* . 2015;175:996-1004.
4. Pfeffer MA, Braunwald E. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată: reflecții asupra tratamentului său cu un antagonist al aldosteronului. *JAMA Cardiol* . 2016;1:7-8.
5. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Inhibitorul de neprilizină a receptorului de angiotensină LCZ696 în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată: un studiu controlat randomizat dublu-orb de fază. *Lancet* . 2012;380:1387-1395.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B și colab. Actualizare concentrată 2016 ACC/AHA/HFSA privind noua terapie farmacologică pentru insuficiența cardiacă: o actualizare a ghidului ACCF/AHA din 2013 pentru managementul insuficienței cardiace: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică clinică și Societatea de insuficiență cardiacă din America. *Circulația* . 2016;134:e282-e293.
7. Colaboratori din Studiul Global Burden of Disease 2013. Incidența, prevalența și anii trăiți cu dizabilități globale, regionale și naționale pentru 301 de boli și leziuni acute și cronice în 188 de țări, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013. *Lancet* . 2015;386:743-800.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-Actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2016;133:e38-60.
9. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z și colab. Diagnosticele și momentul reinternărilor la 30 de zile după spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut sau pneumonie. *JAMA* . 2013;309:355-363.
10. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Prognoza impactului insuficienței cardiace în Statele Unite: o declarație de politică a Asociației Americane a Inimii. *Circ Heart Failure.* 2013;6:606-619.
11. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Rolul tensiunii arteriale în dezvoltarea insuficienței cardiace congestive. Studiul Framingham. *N Engl J Med* . 1972;287:781-787.
12. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. *JAMA* . 1996;275:1557-1562.
13. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Risc pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă: Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 2002;106:3068-3072.
14. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relația dintre patogeneza bolii și factorii de risc cu insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție conservată sau redusă: informații din Studiul Framingham Heart al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge. *Circulația* . 2009;119:3070-3077.
15. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Incidența și supraviețuirea insuficienței cardiace (din studiul Riscul de ateroscleroză în comunități). *Am J Cardiol* . 2008;101:1016-1022.
16. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA și colab. Diferențele în incidența insuficienței cardiace congestive în funcție de etnie: studiul multietnic al aterosclerozei. *Arch Intern Med* . 2008;168:2138-2145.

17. Institutul de Medicină. *Cât de departe am ajuns în reducerea disparităților de sănătate? Progres din 2000: Rezumatul atelierului* . Washington (DC): National Academies Press (SUA) National Academy of Sciences; 2012.
18. Yancy CW. Insuficiența cardiacă la afro-americani. *Am J Cardiol* . 2005;96:3i-12i.
19. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C și colab. Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. *N Engl J Med* . 2004;351:2049-2057.
20. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, et al. Diferențele rasiale în insuficiența cardiacă incidentă în rândul adulților tineri. *N Engl J Med* . 2009;360:1179-1190.
21. Drazner MH. Progresia bolii cardiace hipertensive. *Circulația* . 2011;123:327-334.
22. Vasan RS, Levy D. Rolul hipertensiunii în patogeneza insuficienței cardiace. O privire de ansamblu mecanicistică clinică. *Arch Intern Med* . 1996;156:1789-1796.
23. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Hipertrofie electrocardiografică a ventriculului stâng și risc de boală coronariană. Studiul Framingham. *Ann Intern Med* . 1970;72:813-822.
24. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relația dintre media tensiunii arteriale la 24 de ore și variabilitatea la severitatea leziunilor organelor țintă în hipertensiune arterială. *J Hipertens* . 1987;5:93-98.
25. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Implicațiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate cardiografic cu eco în studiul Framingham Heart Study. *N Engl J Med* . 1990;322:1561-1566.
26. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Masa ventriculară stângă prezice insuficiența cardiacă care nu este legată de infarctul miocardic anterior: Studiul de sănătate cardiovasculară. *Eur Heart J* . 2008;29:741-747.
27. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, et al. Relația dintre masa și geometria ventriculului stâng cu evenimentele cardiovasculare incidente: studiul MESA (Studiul multietnic al aterosclerozei). *J Am Coll Cardiol* . 2008;52:2148-2155.
28. Devereux RB, Dahlof B, Gerdts E, et al. Regresia hipertrofiei hipertensive ventriculare stângi de către losartan în comparație cu atenolol: studiul LIFE (Intervenția cu Losartan pentru reducerea punctului final al hipertensiunii arteriale). *Circulația* . 2004;110:1456-1462.
29. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Semnificația prognostică a modificării masei ventriculare stângi în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale. *JAMA* . 2004;292:2350-2356.
30. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. O meta-analiză a efectelor tratamentului asupra masei ventriculare stângi în hipertensiunea esențială. *Am J Med* . 2003;115:41-46.
31. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Creșterea masei ventriculare stângi este un factor de risc pentru dezvoltarea unei fracțiuni de ejecție a ventriculului stâng deprimate în decurs de cinci ani: Studiul de sănătate cardiovasculară. *J Am Coll Cardiol* . 2004;43:2207-2215.
32. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Caracteristicile disfuncției diastolice ventriculare stângi în comunitate: un studiu ecocardiografic. *Inima* . 2006;92:1259-1264.
33. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Povara disfuncției ventriculare sistolice și diastolice în comunitate: aprecierea amplorii epidemiei de insuficiență cardiacă. *JAMA* . 2003;289:194-202.
34. Santos AB, Gupta DK, Bello NA, et al. Prehipertensiunea arterială este asociată cu anomalii ale structurii și funcției cardiace în studiul Riscul de ateroscleroză în comunități. *Sunt J hipertens* . 2016;29:568-574.
35. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definiții pentru un standard comun pentru ecocardiografia de urmărire a speckle 2D: document de consens al EACVI/ASE/Industry Task Force pentru standardizarea imaginilor de deformare. *J Am Soc Echocardiogr* . 2015;28:183-193.
36. Choi EY, Rosen BD, Fernandes VR, et al. Valoarea prognostică a tulpinii circumferențiale miocardice pentru insuficiența cardiacă incidentă și evenimentele cardiovasculare la persoanele asimptomatice: studiul multietnic al aterosclerozei. *Eur Heart J* . 2013;34:2354-2361.
37. Ersböll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Predicția mortalității de toate cauzele și a internărilor cu insuficiență cardiacă de la tulpina longitudinală globală a ventriculului stâng la pacienții cu infarct miocardic acut și fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng conservată. *J Am Coll Cardiol* . 2013;61:2365-2373.
38. Kishi S, Teixido-Tura G, Ning H, et al. Tensiunea arterială cumulată la vârsta adultă timpurie și disfuncția cardiacă la vârsta mijlocie: studiul CARDIA. *J Am Coll Cardiol* . 2015;65:2679-2687.
39. Tsutsui H, Tagawa H, Kent RL și colab. Rolul microtubulilor în disfuncția contractilă a cardiocitelor hipertrofiate. *Circulația* . 1994;90:533-555.
40. Tagawa H, Rozich JD, Tsutsui H și colab. Baza pentru creșterea microtubulilor în cardiocite hipertrofiate de presiune. *Circulația* . 1996;93:1230-1243.
41. Wei S, Guo A, Chen B, et al. Remodelarea tubului T în timpul tranziției de la hipertrofie la insuficiență cardiacă. *Circ Res.* 2010;107:520-531.
42. Shah SJ, Aistrup GL, Gupta DK, et al. Baza ultrastructurală și celulară pentru dezvoltarea mecanicii miocardice anormale în timpul tranziției de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 2014;306:H88-100.
43. Shapiro BP, Owan TE, Mohammed S, și colab. Semnalizarea mineralocorticoizilor în tranziție la insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție normală. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:289-295.
44. Mohammed SF, Ohtani T, Korinek J, et al. Mineralocorticoizii accelerează tranziția la insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție păstrată prin „efecte nongenomice". *Circulația* . 2010;122:370-378.
45. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Metaloproteinazele matriceale/inhibitorii tisulare ai metaloproteinazelor: relația dintre modificările determinanților proteolitici ai compoziției matricei și manifestările structurale, funcționale și clinice ale bolii cardiace hipertensive. *Circulația* . 2006;113:2089-2096.
46. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, Larman M, Diez J. Alterările în modelul depunerii de colagen pot contribui la deteriorarea funcției sistolice la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă. *J Am Coll Cardiol* . 2006;48:89-96.
47. Kizer JR, Arnett DK, Bella JN și colab. Diferențele în structura ventriculară stângă între adulții hipertensivi alb și negru: studiul Rețeaua de epidemiologie genetică a hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:1182-1188.
48. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al. Hipertrofia ventriculară stângă este mai răspândită la negrii decât la albi în populația generală: Studiul inimii de la Dallas. *Hipertensiune arterială* . 2005;46:124-129.
49. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hipertensiune arterială* . 1997;30:1025-1028.
50. Arnett DK, Hong Y, Bella JN și colab. Corelația între frați a masei și geometriei ventriculului stâng la afro-americani hipertensivi și albi: studiul HyperGEN. Rețeaua de epidemiologie genetică a hipertensiunii arteriale. *Sunt J hipertens* . 2001;14:1226-1230.
51. Bella JN, Goring HH. Epidemiologia genetică a hipertrofiei ventriculare stângi. *Am J Cardiovasc Dis* . 2012;2:267-278.
52. Vasan RS, Glazer NL, Felix JF, et al. Variante genetice asociate cu structura și funcția cardiacă: o meta-analiză și replicare a datelor de asociere la nivel de genom. *JAMA* . 2009;302:168-178.
53. Shah S, Nelson CP, Gaunt TR, et al. Patru loci genetici care influențează indici electrocardiografici ai hipertrofiei ventriculare stângi. *Circulație. Genetica cardiovasculara* . 2011;4:626-635.
54. Studiul cooperativ al Administrației Veteranilor privind agenții antihipertensivi. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 115 până la 129 mm Hg. *JAMA* . 1967;202:1028-1034.
55. Studiul cooperativ al Administrației Veteranilor privind agenții antihipertensivi. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. II. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mm Hg. *JAMA* . 1970;213:1143-1152.
56. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevenirea insuficienței cardiace prin tratament medicamentos antihipertensiv la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. *JAMA* . 1997;278:212-216.
57. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* . 2008;358:1887-1898.
58. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. *N Engl J Med* . 2000;342:145-153.
59. Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu față de diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). *JAMA* . 2002;288:2981-2997.
60. Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Evenimente cardiovasculare majore la pacienții hipertensivi randomizați la doxazozină vs clortalidonă: tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) . *JAMA* . 2000;283:1967-1975.
61. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Tratamentul antihipertensiv și dezvoltarea insuficienței cardiace în hipertensiune arterială: o meta-analiză de rețea bayesiană a studiilor la pacienții cu hipertensiune arterială și risc cardiovascular ridicat. *Arch Intern Med* . 2011;171:384-394.
62. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* . 2016;387:957-967.
63. Anchetatorii SOLVD. Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse. *N Engl J Med* . 1992;327:685-691.
64. Anchetatorii SOLVD. Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții reduse de ejecție a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă congestivă. *N Engl J Med* . 1991;325:293-302.
65. Grupul de studiu CONSENSUS Trial. Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). *N Engl J Med* . 1987;316:1429-1435.
66. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. O comparație a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. *N Engl J Med* . 1991;325:303-310.
67. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Efectul captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE. *N Engl J Med* . 1992;327:669-677.
68. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Terapia pe termen lung cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă: o prezentare sistematică a datelor de la pacienți individuali. Grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic. *Lancet* . 2000;355:1575-1581.
69. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, și colab. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. *Lancet* . 2003;362:772-776.
70. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Efectele dozei mari de losartan față de dozele mici asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă (studiu HEAAL): un studiu randomizat, dublu-orb. *Lancet* . 2009;374:1840-1848.
71. Cohn JN, Tognoni G. Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. *N Engl J Med* . 2001;345:1667-1675.
72. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, și colab. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. *Lancet* . 2003;362:767-771.
73. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Blocanți ai receptorilor de angiotensină pentru insuficiența cardiacă. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(4):CD003040.
74. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienței cardiace cu carvedilol din SUA. *N Engl J Med* . 1996;334:1349-1355.
75. Grupul de studiu MERIT-HF. Efectul metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* . 1999;353:2001-2007.
76. Anchetatori și Comitete CIBIS-II. Studiul II privind insuficiența cardiacă Bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat. *Lancet* . 1999;353:9-13.
77. Dargie HJ, anchetatorii CAPRICORN. Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocaral la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. *Lancet* . 2001;357:1385-1390.
78. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. *N Engl J Med* . 2001;344:1651-1658.
79. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Beneficiile beta-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă: meta-analiză de rețea. *BMJ* . 2013;346:f55.
80. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. *N Engl J Med* . 1999;341:709-717.
81. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. *N Engl J Med* . 2003;348:1309-1321.
82. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenonă la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare. *N Engl J Med* . 2011;364:11-21.
83. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. *N Engl J Med* . 1986;314:1547-1552.
84. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor vasodilatatoare-insuficiență cardiacă. Grupul de studiu privind vasodilatatorul-insuficiență cardiacă. *J Card Eșuare.* 1999;5:178-187.
85. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Diferențele specifice rasei în funcția endotelială: predispoziția afro-americanilor la boli vasculare. *Circulația* . 2004;109:2511-2517.
86. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretice pentru insuficienta cardiaca. *Cochrane Database Syst* Rev. 2012(2): CD003838.
87. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Inhibarea angiotensinei-neprilizină versus enalapril în insuficiența cardiacă. *N Engl J Med* . 2014;371:993-1004.
88. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat și enalapril la pacienții cu hipertensiune arterială: studiul Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE). *Sunt J hipertens* . 2004;17:103-111.
89. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparația dintre omapatrilat și enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulația* . 2002;106:920-926.
90. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradina și rezultatele în insuficiența cardiacă cronică (SHIFT): un studiu randomizat controlat cu placebo. *Lancet* . 2010;376:875-885.

91. Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, et al. Aldosteronul seric și relația sa cu structura și geometria ventriculului stâng la pacienții cu fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată. *Eur Heart J* . 2012;33:203-212.
92. Hogg K, McMurray J. Căile neuroumorale în insuficiența cardiacă cu funcție sistolica păstrată. *Prog Cardiovasc Dis* . 2005;47:357-366.
93. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. *Lancet* . 2003;362:777-781.
94. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ și colab. Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. *N Engl J Med* . 2008;359:2456-2467.
95. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Rezultatele studiului randomizat privind antagonismul aldosteronului în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată (RAAM-PEF). *J Card Eșuare.* 2011;17:634-642.
96. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG și colab. Efectul spironolactonei asupra funcției diastolice și a capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată: studiul controlat randomizat Aldo-DHF. *JAMA* . 2013;309:781-791.
97. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF și colab. Spironolactonă pentru insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată. *N Engl J Med* . 2014;370:1383-1392.
98. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Variația regională a pacienților și a rezultatelor în studiul Tratamentul insuficienței cardiace cu funcție cardiacă conservată cu un antagonist de aldosteron (TOPCAT). *Circulația* . 2015;131:34-42.
99. Chen Y, Wang H, Lu Y, Huang X, Liao Y, Bin J. Efectele antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi la pacienții cu fracțiune de ejecție conservată: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. *BMC Med* . 2015;13:10.
100. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM și colab. Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng conservată și redusă în tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. *Circulația* . 2008;118:2259-2267.
101. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH și colab. Ghidul ACC/AHA din 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulația* . 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
102. Ghidul clinic CG181 al Institutului Național pentru Sănătate și Îngrijire Excelență (NICE): Cardiovascular disease: risk assessment and reduction in lipid modification, iulie 2014. http://nice.org.uk/guidance/cg181 .
103. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). *Eur Heart J* . 2012;33:1635-1701.
104. Sundström J, Arima H, Woodward M, și colab. Tratament de scădere a tensiunii arteriale bazat pe riscul cardiovascular: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. *Lancet* . 2014;384:591-598.
105. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.

33 Hipertensiune arterială și boală cronică de rinichi



Hillel Sternlicht și George L. Bakris

Boala cronică de rinichi (CKD) este definită de constatările de laborator ale unei rate estimate de filtrare glomerulară (eGFR) scăzută la mai puțin de 60 ml pe minut per 1,73 m [2] sau dovezi de leziuni ale parenchimului renal (adică, albuminurie > 300 mg/zi) prezentă timp de 3 luni sau mai mult. Atât Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) cât și Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clasifică CKD în cinci etape pe baza gradului de funcție renală rămasă (Fig. 33.1). Stadiile variază de la dovezi histologice și/sau de laborator ale leziunii parenchimatoase (albuminurie foarte mare) cu eGFR păstrată până la boală renală în stadiu terminal (IRST) și necesitatea terapiei de substituție renală. [1]

CKD este o problemă de sănătate publică la nivel mondial, cu o - prevalență internațională în creștere, legată în primul rând de diabet și hipertensiune arterială. [2] Conform datelor din 2012 ale Sondajului Național de Sănătate și Nutriție (NHANES), aproximativ 29% din populația Statelor Unite suferă de hipertensiune . În schimb, hipertensiunea afectează o treime dintre cei cu BRC în stadiul 1 și 85% dintre cei cu BRC în stadiul 5. [3]

Prevalența hipertensiunii arteriale în rândul pacienților cu hemodializă este mai puțin clară, datorită variațiilor în valoarea prag pentru diagnostic și momentul măsurării (adică înainte , în timpul sau după dializă). Într-un raport, 85% dintre cei 2000 de pacienți dializați recrutați într-un studiu privind suplimentarea cu fier aveau o tensiune arterială predializată mai mare de 150/85 mm Hg, în ciuda faptului că au început dializa cu patru ani înainte, o rată puțin mai mare decât o rată a prevalenței de 75% observată în alte studii. [4,5]

FIZIOLOGIA HIPERTENSIUNII ÎN BOALA DE RINCHI

Componentele cheie ale hipertensiunii arteriale la pacienții cu boală de rinichi includ activarea excesivă a sistemului renină-angiotensin-aldosteron (RAAS), creșterea inadecvată a activității nervoase simpatice, excreția renală afectată de sare și apă, rigiditatea arterială crescută și eliberarea redusă de oxid nitric. Hiperactivitatea simpatică are ca rezultat o vasoconstricție arteriolară eferentă suplimentară cu creșterea presiunii intraglomerulare și o fracție de filtrare plasmatică mai mare. Filtrarea îmbunătățită duce la presiuni oncotice crescute, - crescând și mai mult volumul intravascular. [6] Activitatea simpatică reglează, de asemenea, cascada renină-angiotensină-aldosteron, crescând în cele din urmă angiotensina II. Angiotensina II favorizează vasoconstricția arteriolară eferentă, dând naștere hiperfiltrației (filtrare glomerulară crescută). La persoanele sănătoase, aportul crescut de sodiu crește tensiunea arterială și RFG, care la rândul lor favorizează pierderea de sodiu. Cu toate acestea, la cei cu un RFG mai mic de 60 ml pe minut, curba presiune-natriureză este deplasată spre stânga, astfel încât echilibrul de sodiu este atins doar în detrimentul unei tensiuni arteriale mai mari. [7] Încărcăturile mari de sare sunt, de asemenea, slab tolerate în astfel de populații din cauza reducerilor eliberării de oxid nitric, tocind astfel răspunsul vasodilatator la creșterile de volum (Fig. 33.2). [8]

Patogenia hipertensiunii în rândul pacienților dializați, deși este legată de mecanismele menționate mai sus la pacienții cu BRC, este legată în primul rând de supraîncărcarea de volum. Printre pacienții dializați există o incapacitate de a excreta sodiu și apă; prin urmare, extinderea volumului este forța motrice pentru hipertensiune . Evaluarea impedanței bioelectrice a stării de volum și reducerea tensiunii arteriale realizată după îndepărtarea volumului confirmă acest precept. [9] Dereglările sistemului nervos simpatic sunt, de asemenea, implicate, deoarece atât ratele de descărcare simpatică, cât și rezistența vasculară sunt de peste două ori mai mari în rândul pacienților dializați în comparație cu indivizii normotensivi. [10] Această creștere a rezistenței vasculare este, în parte, mediată de disfuncția compușilor derivați din endoteliu, oxid nitric și endotelină.

Oxidul nitric, un vasodilatator puternic, este inhibat de molecula produsă endogen de dimetil arginină asimetrică (ADMA). Deoarece ADMA este excretat prin urină, nivelurile la indivizii anuri sunt crescute și ar fi asociate cu niveluri scăzute de oxid nitric și, în modelele experimentale, cu constricție arterială. [11] Cu toate acestea, studiile la pacienții dializați nu au reușit să coreleze concentrațiile de ADMA cu presiunea arterială medie, indicând o înțelegere incompletă a rolului său cauzal. [12] Dintre subtipurile de endoteline, datele pe animale demonstrează că nivelurile crescute de endotelină-1 duc la creșteri ale tensiunii arteriale sistemice. Mai mult, pacienții hipertensivi cu hemodializă demonstrează creșteri ale endotelinei-1 în comparație cu indivizii normotensivi dependenți de dializă. [13]

Un alt factor care contribuie la creșterea persistentă a TA în rândul pacienților dializați include agenții de stimulare a eritropoietinei (EPO), provocând creșteri ale tensiunii arteriale atât la indivizii motensivi, cât și la cei hipertensivi. [14] Deși efectul depinde atât de doză, cât și de hemoglobină-țintă, el nu poate fi explicat pur și simplu prin volumul sanguin crescut, deoarece creșterile volumului globulelor roșii declanșează reduceri compensatorii ale volumului celulelor plasmatice, astfel încât volumul total al sângelui rămâne neschimbat. [15] Căile presupuse includ endotelina-1 și sensibilitatea adrenergică îmbunătățită. [16]

OBIECTIVE DE TENSIUNE ARTERIALĂ ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Tratamentul hipertensiunii arteriale în CKD este îndreptat către două obiective: prevenirea sau încetinirea progresiei CKD și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare crescute observate la pacienții cu CKD. Tensiunea arterială țintă pentru persoanele cu CKD a fost stabilită de KDIGO și de Raportul Grupului de Experți (cunoscut și ca Raportul Comitetului Național Comun [JNC 8]); la cei cu CKD albuminuric, tensiunea arterială țintă este de 140/90 mm Hg sau mai mică și 130/80 mm Hg sau mai mică la cei cu 300 mg pe zi sau mai mare de albuminurie. [17,18] În ciuda acestor recomandări, eficacitatea - țintei mai strânse a tensiunii arteriale nu a reușit să arate o încetinire suplimentară a progresiei CKD (cel puțin la pacienții nediabetici cu CKD avansată). În schimb, analizele post-hoc ale tuturor studiilor randomizate au

a demonstrat o reducere suplimentară a mortalității cardiovasculare, - inclusiv insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și evenimente cardiace coronariene la pacienții cu IRC avansate, cu niveluri ale tensiunii arteriale sub 130/80 mm Hg, atât la cei cu și fără diabet. [19-22]

În rândul pacienților dializați, dovezile pentru obiectivele specifice ale BP rămân neclare, având în vedere lipsa de studii randomizate. Ca atare, recomandările au fost extrapolate din studiile observaționale în rândul pacienților dializați și din literatura mai largă de hipertensiune. Cele mai recente (2005) ghiduri KDOQI pentru pacienții dializați recomandă o tensiune arterială predializă și postdializă mai mică de 140/90 mm Hg și, respectiv, 130/80 mm Hg, recunoscând un nivel slab de dovezi și o recomandare bazată pe opinia experților. [23] Dovezi mai recente sugerează că măsurătorile tensiunii arteriale obținute în dimineața după dializă sunt cele mai prognostice și reproductibile. [24]

Clasament compozit pentru riscurile relative în funcție de GFR și albuminurie (KDIGO 2009)				Stadiile albuminuriei, descrierea și intervalul (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimal și normal		Ridicat	Foarte ridicat și nefrotic	
				<10	10–29	30–299	300–1999	≥ 2000
Stadii GFR, descriere și interval (mL/min per 1,73 m ²)	G1	Înalt și optim	>105					
			90–104					
	G2	Ușoară	75-89					
			60-74					
	G3a	Ușoară - moderată	45-59					
	G3b	Moderat-sever	30-44					
	G4	Severă	15-29					
	G5	Insuficientă renală	<15					

SMOCHIN. 33.1 Clasificarea bolii renale cronice după rata de filtrare glomerulară și albuminurie. *(Din Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Ghidul de practică clinică KDIGO pentru evaluarea și managementul bolii cronice de rinichi.* Kidney Int Suppl. *2013; 3:1-150.)*

Hipertensiune arterială și risc de boală cronică de rinichi

Tensiunea arterială a fost recunoscută de mult timp ca o manifestare și un mediator al bolii cronice de rinichi. Mai multe studii retrospective au descoperit că tensiunea arterială necontrolată este un predictor independent al progresiei CKD și al dezvoltării IRST. [25] Trialul de intervenție cu factori de risc multiplu (MRFIT) de peste 12.000 de bărbați a studiat prospectiv efectele diferitelor intervenții asupra incidenței bolii coronariene și, prin analiză post-hoc, asupra progresiei spre IRST. [26] Indivizii care sufereau de BRST au avut tensiune arterială sistemică medie inițială (TAS) și tensiune arterială diastolică (TAD) mai mari decât indivizii fără BRST (TAS 142 față de 135 mm Hg; TAD 93 mm Hg față de 91 mm Hg, ambele $p < 0{,}001$). Pentru fiecare creștere a tensiunii arteriale sistolice de 10 mm Hg, riscul de a dezvolta IRST a crescut cu un factor de 1,3. Aceste rezultate sunt chiar mai remarcabile, având în vedere că acei indivizi cu tensiune arterială diastolică inițială mai mare de 115 mm Hg au fost excluși.

Studiile pe cohorte cu BRC de orice etiologie confirmă asocierea de mai sus. Printre cei peste 200 de pacienți din populația spitalului pentru Afacerile Veteranilor, o tensiune arterială sistolică de 150 mm Hg sau mai mare a avut un raport de risc de 9,1 pentru progresia la un obiectiv renal. În plus, ratele de progresie la IRST au fost o funcție de controlul tensiunii arteriale, cu rate de incidență de 7,2%, 27,7% și 71,4% în rândul celor cu presiuni sistolice mai mici de 130 mm Hg, mai puțin de 150 mm Hg și, respectiv, mai mult de 150 mm Hg. [27] Deși studiile menționate mai sus s-au concentrat pe cei cu RFG mai mare de 60 ml pe minut (stadiile 1 până la 3), studiile celor cu BRC mai avansată arată o asociere similară. O analiză a 4000 de pacienți canadieni a constatat că RFG al participanților a scăzut cu o rată de peste 5,0 ml pe minut în perioada de studiu la cei cu o tensiune arterială medie de 145/80 mm Hg, comparativ cu reduceri ale RFG de mai puțin de 2,2 ml pe minut la cei cu presiuni de 137/74 mm Hg. [28]

Progresia CKD este chiar mai rapidă în rândul celor cu diabet - zaharat și tensiune arterială necontrolată (Fig. 33.3) . Reducerea - obiectivelor în diabetul zaharat noninsulino-dependent cu studiul losartan cu antagonist al angiotensinei II (RENAAL) a examinat efectele losartanului asupra rezultatelor renale în rândul celor cu nefropatie diabetică (albuminurie ≥ 300 mg/g;

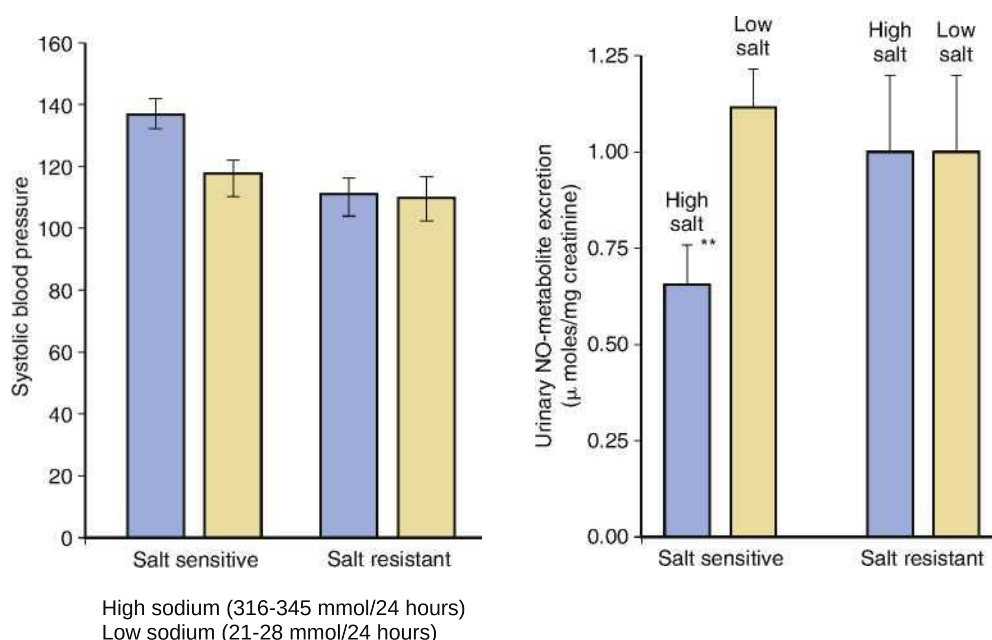
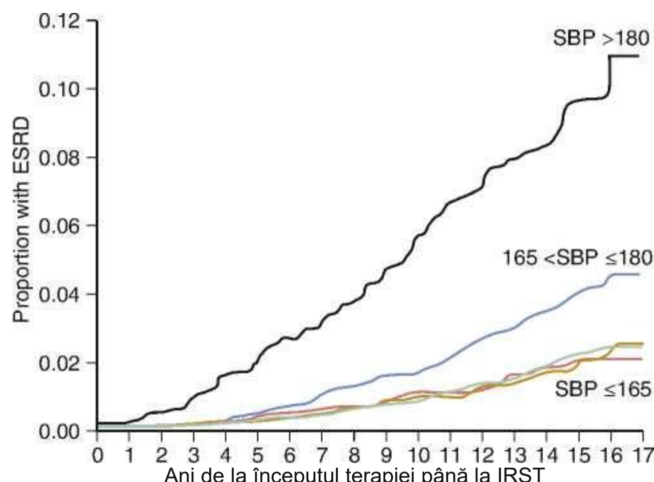
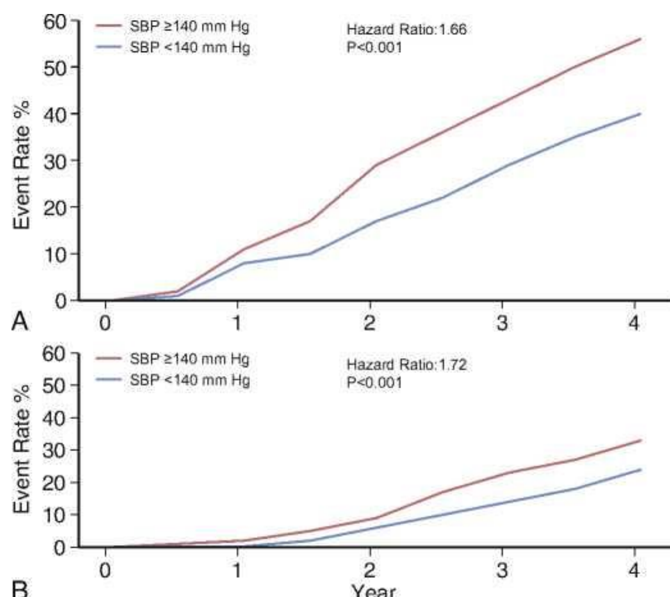


FIG. 33.2 Urinary excretion of nitric oxide metabolites in salt-resistant and salt-sensitive individuals during high and low salt intake. Proposed pathogenesis of salt-sensitive hypertension in the setting of subtle renal parenchymal injury. *(From Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS, et al. Nitric oxide and salt sensitivity.* Am J Hypertens. *13 (9):973-979, 2000.)*

creatinina serică 1,3 până la 3,0 mg/dL). Tensiunea arterială sistolică inițială peste 160 mm Hg și presiunea pulsului mai mare de 70 mm Hg au fost ambele asociate în mod independent cu progresia către o dublare a creatininei serice, BRST sau deces. În plus, cu cât este mai scăzută tensiunea arterială, cu atât progresia BRC (Fig. 33.4A) și a IRC este mai lentă (Fig. 33.4B) . Nu a existat nicio asociere între hipertensiunea diastolică și rezultatul renal. [29] Dintre cei peste 1600 de pacienți hipertensivi cu nefropatie diabetică înrolați în Trialul Irbesartan pentru Nefropatie Diabetică (IDNT), TA sistolică obținută la finalizarea studiului (urmărire medie: 2,6 ani) a fost cel mai puternic predictor al rezultatelor renale. [30] Cei cu o tensiune arterială sistolică mai mare de 149 mm Hg au observat o creștere de 2,2 ori a riscului de dublare a creatininei serice sau BRST în comparație cu cei cu o presiune sistolica mai mică de 134 mm Hg. În plus, progresiv



SMOCHIN. 33.3 Estimări Kaplan-Meier ale ratelor bolii renale în stadiu terminal (IRST) în funcție de tensiunea arterială sistolica medie pretratament. *(De la Perry HM, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients.* Hypertension. *1995;25[4 Pt 1]: 587-594).*



SMOCHIN. 33.4 Rata evenimentelor pentru obiectivul final primar compus (A) și boala renală în stadiu terminal (IRST) în monoterapie (B) în funcție de nivelul tensiunii arteriale sistolice: RENAAL (reducerea punctelor finale în diabetul zaharat noninsulino-dependent cu antagonistul angiotensinei II losartan.). *(Din Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Efectele nivelului tensiunii arteriale asupra progresiei nefropatiei diabetice: rezultate din studiul RENAAL.* Arch Intern Med. *2003;163:1555-1565.)*

scăderea TA sistolică la 120 mm Hg a fost asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii renale și a pacientului, un efect independent de funcția renală inițială. Similar datelor din studiul RENAAL, nu a existat nicio corelație între TA diastolică și rezultatele renale. [30]

Amploarea scăderii tensiunii arteriale și a progresiei bolii renale cronice

Deși rolul hipertensiunii arteriale în dezvoltarea și progresia CKD este bine documentat, controlul strict al tensiunii arteriale crescute nu a fost încă legat în mod neechivoc de încetinirea progresiei CKD fie la populația diabetică, fie la populația nediabetică. În studiul de modificare a dietei în boala renală (MDRD), indivizii cu CKD nondiabetică (RFG medie 39 ml/min; proteinurie medie 1,1 g/zi) au fost randomizați la presiunea arterială medie strânsă sau obișnuită (MAP) cu PAM atinsă de 91 mm Hg (125/75 mm Hg) sau respectiv 930 mm Hg (Hg), respectiv 930 mm Hg După trei ani, rata de scădere a RFG a fost identică în ambele brațe la 11,5 ml pe minut. Cu toate acestea, printre cei cu proteinurie mai mare de 3 grame pe zi, scăderea RFG a fost de 10,2 ml pe minut în grupul de tensiune arterială obișnuită, dar de 6,7 ml pe minut la cei tratați la ținta inferioară. [31] După încă 6 ani de urmărire pasivă, timp în care nu a fost specificat niciun obiectiv al tensiunii arteriale și tensiunea arterială nu a fost măsurată, cei randomizați la brațul intensiv au avut cu 33% mai puține șanse de a necesita dializă. Cu toate acestea, acest beneficiu a fost determinat exclusiv de rate mai scăzute de BRST la cei cu cel puțin 1 gram pe zi de proteinurie. [32]

Studiul afro-american al bolilor de rinichi (AASK), un studiu care i-a exclus pe cei cu diabet, a evaluat, de asemenea, efectele controlului intens al tensiunii arteriale asupra progresiei CKD . Aproape 1100 de afro-americani cu o RFG medie de 46 ml pe minut și 600 mg proteinurie au atins un obiectiv de tensiune arterială de 128/78 mm Hg (terapie intensivă) sau 141/85 mm Hg (îngrijire obișnuită) cu metoprolol, ramipril sau amlodipină. Pe parcursul a patru ani de urmărire, rata scăderii RFG a fost aproape identică în ambele grupuri la 2,1 ml pe minut pe an; nu a existat nicio diferență la stratificarea cu agent antihipertensiv. [33] Eficacitatea ramiprilului în nefropatia-2 (REIN-2) a testat o premisă similară cu ramipril la pacienții cu nefropatie cu imunoglobulină a (RFG medie 35 ml/min; proteinurie medie 2,9 g/zi). Tensiunile arteriale atinse au fost 130/80 mm Hg (grup intensiv) și 134/82 (îngrijire obișnuită). Controlul intensiv al tensiunii arteriale nu a reușit să ducă la o încetinire suplimentară a scăderii RFG (scăderea medie de 2,6 ml/min în ambele grupuri) pe parcursul a 18 luni de urmărire, un rezultat observat indiferent de gradul proteinuriei pre-tratament. [34] În total, rezultatele acestor studii indică faptul că controlul tensiunii arteriale la mai puțin de 130/80 nu reușește să încetinească și mai mult progresia CKD nondiabetică; cu toate acestea, poate exista un beneficiu modest în rândul celor cu proteină urie mai mare de 2 până la 3 grame pe zi. În plus, spre deosebire de controlul glicemic, nu există niciun efect moștenit al reducerii TA asupra rezultatelor BCV. [35]

Lipsa unor studii prospective care să evalueze efectele țintelor de tensiune arterială scăzută asupra progresiei nefropatiei diabetice a dus la o înțelegere limitată a obiectivelor optime ale tensiunii arteriale. Un studiu care evaluează pacienții cu diabet zaharat de tip I cu nefropatie (creatinină medie 1,2 mg/dL; proteinurie medie 1,2 mg/dL) a constatat că atât cei randomizați la intens (MAP: 92 mm Hg) sau obișnuiți (MAP: 100 până la 107 mm Hg) au înregistrat o scădere anuală a tensiunii arteriale de 10% GFR. [36]

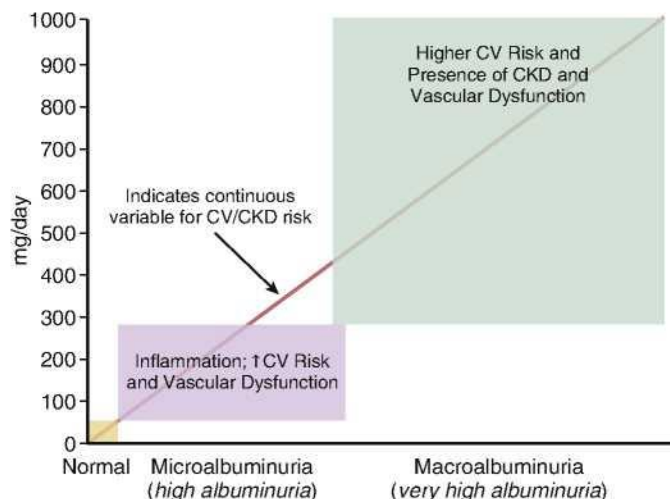
Studiul de control adecvat al tensiunii arteriale (ABCD) a fost singura încercare de prevenire a progresiei CKD la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Studiul a evaluat efectele atingerii obiectivelor de tensiune arterială de 128/75 mm Hg (intensiv) față de 137/81 mm Hg (îngrijire obișnuită) la 500 de indivizi normotensivi cu diabet de tip 2, dintre care o treime au avut

nefropatie diabetică. După cinci ani de urmărire, nu a fost observată nicio modificare a ratei de scădere a RFG între grupuri. [37] Mai mult, studiul a fost prelungit cu 2,5 ani și încă nu a fost observată nicio diferență, deși ambele grupuri au avut o scădere foarte lentă a ratei de filtrare glomerulară. [37]

Reducerea albuminuriei

În ciuda lipsei aparente de beneficiu al scăderii intensive a TA asupra progresiei CKD, există un consens cu privire la efectele benefice ale reducerii albuminuriei asociate cu efectele renale . De notat, există o dezbatere considerabilă cu privire la dacă albuminuria crescută (fostă microalbuminurie; definită ca 30 până la 300 mg/zi de excreție urinară de albumină) indică sau nu prezența nefropatiei (Fig. 33.5) . [38] Acest lucru este în concordanță cu Studiul Sistemului Renin-Angiotensină (RASS). S-a constatat că printre pacienții normo-albuminuric normotensivi cu diabet de tip I, terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) a suprimat albuminuria, dar terapia cu blocante a receptorilor angiotensinei II (BRA) a crescut-o. Cu toate acestea, niciuna dintre terapii nu a reușit să modifice progresia morfologică a nefropatiei diabetice , așa cum este documentată de biopsia renală în serie. [39]

Studiul Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapia combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolice (ACCOMPLISH) a evidențiat în continuare limitările microalbuminuriei ca surogat pentru boala renală. Deși rezultatul primar a fost rata evenimentelor cardiovasculare la cei randomizați la benazepril/hidroclorotiazidă în comparație cu benazepril/amlodipină, - obiectivul secundar prespecificat al progresiei la BRST a fost mai puțin frecvent la pacienții tratați cu benazepril/amlodipină, în ciuda ratelor mai mari de albuminurie. [40]



SMOCHIN. 33.5 Spectrul albuminuriei și riscul său cardiovascular. *(Din Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria ca predictor de risc în diabet: saga continuă.* Diabetes Care. *2014;37:867-875.)*

În schimb, albuminuria foarte mare, adică mai mult de 300 mg pe zi, este un semn fără echivoc al leziunii parenchimatoase renale, un factor de risc pentru progresia BRC și o rată crescută a evenimentelor cardiovasculare. [28,41] Într-o analiză post-hoc a studiului AASK menționat mai sus, fiecare creștere de două ori a proteinuriei inițiale a fost asociată cu o creștere cu 80% a riscului de progresie la IRST. [42,43] Mai mult, a fost observată o asociere puternică între gradul de reducere a proteinuriei în primele șase luni și progresia către dializă. Comparativ cu pacienții care nu au reușit să obțină o reducere a proteinuriei, cei care au obținut o reducere de 50% au avut o încetinire a progresiei către BRST (Tabelul 33.1) . [42] Rezultatele studiului MDRD consolidează și mai mult acest precept, deoarece numai cei cu proteinurie grea tratați cu un obiectiv agresiv de BP au avut o încetinire a scăderii GFR.

Modificarea riscului cardiovascular

Boala cronică de rinichi este un factor de risc independent pentru mortalitatea cardiovasculară, cu riscul proporțional cu severitatea bolii. [44] Ca atare, în scopul stratificării riscului, liniile directoare KDOQI afirmă că cei cu RFG deprimat ar trebui considerați cu risc ridicat pentru evenimente cardiovasculare. Studiul de intervenție a presiunii arteriale sistolice (SPRINT) a fost un studiu de control randomizat, deschis, care a evaluat efectele controlului intensiv versus obișnuit al tensiunii arteriale la 9300 de pacienți cu risc crescut de evenimente cardiovasculare (cei cu antecedente de accident vascular cerebral, boală coronariană sau CKD) fără diabet. Cei din brațul activ au atins o - tensiune arterială sistemică de 121 mm Hg, iar cei din brațul de tratament standard o PAS de 135 mm Hg. 75% și, respectiv, 55% dintre pacienți erau pe blocarea RAAS. Printre cei 28% dintre pacienții cu BRC (RFG medie 48 ml/min pe m ^{2}), nu a existat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește rezultatele prespecificate de dublare a creatininei serice, progresia către BRST sau reducerea proteinuriei pe o perioadă de urmărire de 3,3 ani. De asemenea, nu a existat o reducere a evenimentelor cardiovasculare, cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral sau decesul dintr-o cauză cardiovasculară în acest subgrup. Cei tratați cu un control mai strict al tensiunii arteriale au avut, de asemenea, rate mai mari de sincopă, leziuni renale acute și hipotensiune arterială. Limitările includ o durată scurtă de urmărire și o vârstă medie de numai 68 de ani. [20]

Ratele excesului de evenimente cardiace atribuibile bolii de rinichi se extind și la cei care fac dializă, cu 50% din decesele pacienților legate de boli cardiovasculare, în special, insuficiență cardiacă și moarte subită. În ciuda acestui fapt, relația dintre hipertensiune arterială și mortalitate rămâne opaca ca urmare a lipsei de studii prospective și a metodologiei inconsistente între studii. [45] Deoarece majoritatea covârșitoare a studiilor sunt de natură observațională, influența factorilor de confuzie, în special cea a diferitelor clase de terapie antihipertensivă, adecvarea dializei și posibilitatea ca hipertensiunea predializă să fie un surogat pentru creșterea în greutate sau complianța interdialitică, nu poate fi exclusă ca cauză a diferențelor de mortalitate cardiovasculară. Mai mult, durată variabilă de

TABLE 33.1 Clinical Trials and Renal Outcomes Based on Proteinuria Reduction

SLOWING OF PROGRESSION TO DIALYSIS	NO CHANGE OVER CONTROL OR FASTER PROGRESSION TO DIALYSIS	
30%-35% Reduction in Proteinuria	No Proteinuria Reduction Monotherapy	20%-35% Greater Reduction in Proteinuria vs. RAS
Captopril Trial	DHPCCB arm-IDNT	ALTITUDE
AASK	DHPCCB arm-AASK	ONTARGET
RENAAL		ACCOMPLISH
IDNT		

AASK, African American Study of Kidney Disease; *ACCOMPLISH,* Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; *ALTITUDE,* Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints; *DHPCCB,* dihydropyridine calcium channel blocker; *IDNT,* Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; *ONTARGET,* The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; *RAS,* renin angiotensin system; *RENAAL,* reduction of endpoints in noninsulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensin ii antagonist losartan.

urmărirea și dependența de tensiunea arterială predializată ca măsură a hipertensiunii, fac ca interpretarea corectă a unor astfel de studii să fie dificilă. [46-49]

Printre studiile pozitive mai recente și mai mari, Mazzuchi și colegii săi au descoperit că atât hipertensiunea sistoică, cât și cea diastolică sunt asociate cu o mortalitate crescută de toate cauzele. Cu toate acestea, populația studiată ia exclus pe cei care au fost sub dializă de mai puțin de doi ani, introducând astfel o părtinire considerabilă. [47] De departe, cel mai mare studiu, cel al lui Port et al, nu a găsit nicio relație între tensiunea arterială predializată și mortalitate. Din nou, pacienții au fost incluși numai dacă au fost sub dializă timp de unul sau mai mulți ani. [46] Spre deosebire de lipsa de consens în ceea ce privește tensiunea arterială sistolice și mortalitatea, presiunile diastolice scăzute, definite ca mai puțin de 60 până la 70 mm Hg, par să sporească în mod uniform mortalitatea de orice cauză , fenomen observat și la indivizii nedependenți de dializă. [46,47,49,50] Explicațiile posibile includ o sarcină mare de comorbidități, disfuncție miocardică și fragilitate a pacientului. În cele din urmă, unele date susțin ipoteza că nivelurile moderate de hipertensiune arterială sunt cardioprotectoare sau, poate, pur și simplu o manifestare a sănătății mai robuste. Acest paradox, că tensiunea arterială scăzută este asociată cu rezultate adverse și tensiunea arterială crescută cu supraviețuire, a fost numit epidemiologia inversă a tensiunii arteriale în rândul celor cu insuficiență renală. [51]

O analiză a 25.000 de pacienți hemodializați care au participat la Studiul internațional privind rezultatele și modelele de practică în dializă (DOPPS) a evidențiat un raport al riscului de mortalitate pentru toate cauzele de 1,14 pentru cei cu o tensiune arterială sistolică predializată de 110 până la 119 mm Hg și 1,11 pentru presiuni de referință de 129 mm Hg, comparativ cu o presiune de referință de 129 mm Hg. 130 până la 139 mm Hg. Printre indivizii hipertensivi, cei cu o măsurare sistemică predializă de 150 până la 159 mm Hg au avut o mortalitate de toate cauzele mai scăzută (raport de risc: 0,90) decât populația de referință; în plus, nu a fost observată nicio corelație între mortalitate și presiunile peste 160 mm Hg. Curbe similare în formă de U au fost observate pentru presiunile diastolice, cu un raport de risc de 1,0 pentru valorile predializei de 60 până la 99 mm Hg. [52] Alte analize post-hoc au confirmat această observație, sugerând că tensiunea arterială predializă normală scăzută este un marker al unei sarcini mai mari a stărilor comorbide, mai degrabă decât un efect distructiv al scăderii presiunii la aceste niveluri. [46,53] Cu toate acestea, în absența unor studii prospective, variabilele de confuzie și relația cauză-efect dintre tensiunea arterială și mortalitate rămân neclare.

SELECTAREA AGENT ANTIHIPERTENSIV

Controlul volumului în boala cronică de rinichi

Având în vedere starea avidă de sare caracteristică CKD, diureticele dozate corespunzător rămân piatra de temelie a tratamentului hipertensiunii arteriale și ar trebui instituite indiferent de detectarea edemului la examenul fizic. Acest lucru este în concordanță cu datele observaționale care demonstrează o asociere între expansiunea precoce a volumului lichidului extracelular și remodelarea cardiacă la pacientul cu BRC predializat. [54] Spre deosebire de dozarea majorității medicamentelor la pacienții cu BRC avansată, diureticele necesită o doză mai mare pentru a fi eficiente, având în vedere reducerea eliberării tubulare a unor astfel de agenți.

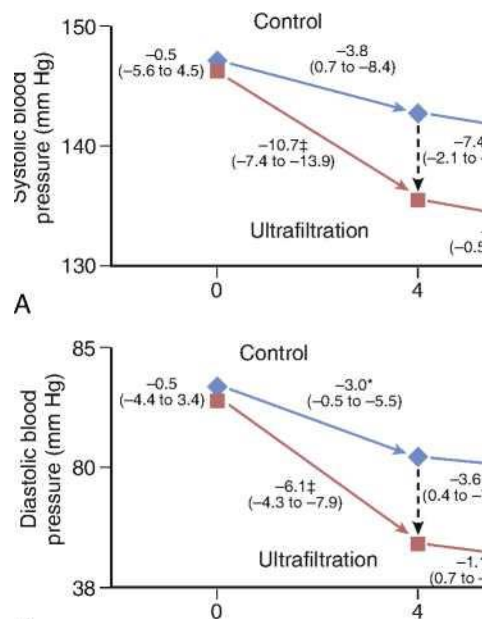
Înainte de a adăuga un medicament antihipertensiv celor aflați în dializă, optimizarea stării de volum a pacientului este critică și are ca rezultat normotensiune la mai mult de 85% dintre pacienți. [55] Ar trebui căutată greutatea uscată, cea mai mică tensiune arterială care nu are ca rezultat simptome de hipotensiune arterială (mai degrabă decât absența edemului). [56] În studiul prospectiv randomizat de reducere a greutății uscate la pacienții hipertensivi cu hemodializă (DRIP), ultrafiltrarea suplimentară de 0,1 kg per 10 kg greutate corporală pe sesiune a dus la o pierdere suplimentară de 0,9 kg în greutate la o lună, cu o scădere a tensiunii arteriale de 6,9/3,1 mm.

Hg prin monitorizare ambulatorie comparativ cu pacienții de control (Fig. 33,6). [57] Deși participanții la studiul DRIP au beneficiat de o scădere rapidă a tensiunii arteriale, prezența unui fenomen de întârziere este bine documentată, astfel încât poate fi necesară până la o lună pentru a observa o îmbunătățire a parametrilor hemodinamici. [58] Deși nu a fost întreprinsă o evaluare directă a reducerii greutății uscate a masei ventriculare stângi (LV), un studiu care compară hemodializa de șase nopți pe săptămână față de ședințele convenționale de trei ori pe săptămână a arătat o îmbunătățire a acestui parametru. [59]

Agenți care modifică sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Deoarece prezența macroalbuminuriei și reducerea acesteia au devenit o considerație importantă atunci când se selectează un antihipertensiv, apar diferențe de clasă între agenți. Cei mai bine studiați și mai eficienți agenți sunt cei care blochează RAAS. După cum a fost detaliat mai devreme, IECA și BRA sunt agenți antialbuminuric eficienți în bolile de rinichi de orice etiologie . Studiul REIN-2 menționat mai sus, deși nu a demonstrat efectele benefice ale controlului agresiv al tensiunii arteriale asupra progresiei CKD pe parcursul a 36 de luni de urmărire, a indicat că cei aflați sub terapie cu ramipril au avut rate semnificativ mai mici de scădere a RFG (0,53 ml/min față de 0,88 ml/min pe lună). În plus, grupul cu ramipril a demonstrat reduceri semnificative ale albuminuriei care au continuat să se îmbunătățească în timp: o reducere de 23% la 1 lună de tratament, 33% la 12 luni și 55% la 36 de luni. Acest beneficiu a fost independent de controlul tensiunii arteriale. [60] În mod similar, Captopril Trial a evaluat efectul unui IECA în comparație cu placebo asupra progresiei nefropatiei în rândul celor cu diabet zaharat insulino-dependent. Pacienții randomizați la placebo au prezentat o scădere cu 17% a clearance-ului creatininei, comparativ cu 11% în brațul cu cap topril. Dublarea creatininei a avut loc la 43% dintre pacienții tratați cu placebo, comparativ cu 25% care au primit captopril pe parcursul a trei ani de urmărire. Cel mai mare beneficiu a fost observat la cei cu cele mai avansate stadii de CKD. [61]

Blocanții receptorilor de angiotensină par să aibă un beneficiu similar. ARB irbesartan a fost studiat în mod randomizat



SMOCHIN. 33.6 Efectul reducerii greutății uscate determinată de protocol la pacienții cu hemodializă asupra tensiunii arteriale sistolice interdialitice (A) și diastolice (B). *(De la Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Reducerea greutății uscate la pacienții hipertensivi cu hemodializă [DRIP]: un studiu randomizat, controlat.* Hipertensiune arterială. *2009;53:500-507.)*

studiu controlat de pacienți cu hipertensiune arterială și nefropatie diabetică. În comparație cu amlodipină și placebo, irbesartanul a redus proteinuria într-o măsură mai mare și a fost asociat cu un risc cu 30% până la 35% mai mic de dublare a creatininei serice în comparație cu placebo sau amlodipină. Reducerea riscului nu a fost explicată prin diferențele de tensiune arterială. [62] În mod similar, studiul RENAAL citat anterior a examinat efectul losartanului față de placebo la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și mai mult de 300 mg de albuminurie pe zi. Persoanele tratate cu losartan au obținut o reducere cu 16% a riscului de progresare la obiectivul principal de dublare a creatininei serice și o reducere absolută, cu 35%, a proteinei urie. Ca și în studiul care a examinat irbesartanul, beneficiul nu a fost explicat prin diferențele de tensiune arterială. [63]

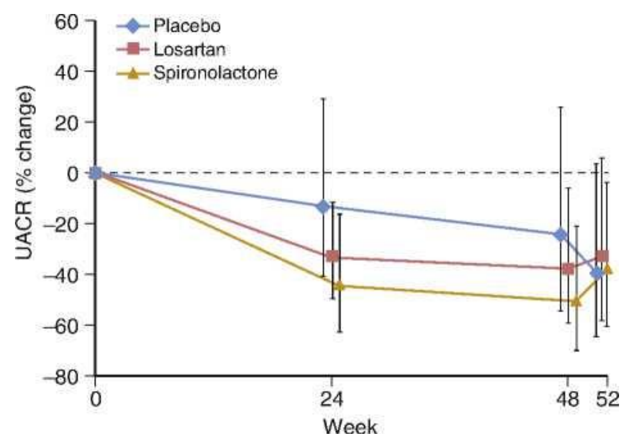
Inhibitorul reninei, aliskerina, a fost testat atât pentru reducerea tensiunii arteriale, cât și pentru rezultatele renale în combinație cu ARB, valsartan. Aproape 1150 de participanți hipertensivi cu diabet de tip 2 și stadiul 1 sau 2 CKD au fost randomizați pentru a primi combinația de aliskiren/valsartan 150/160 mg sau valsartan 160 mg în monoterapie timp de 2 săptămâni, cu titrare forțată la 300/320 mg și, respectiv, 320 mg pentru încă 6 săptămâni. Modificările tensiunii arteriale ambulatorii (PAA), rezultatul principal, au fost disponibile pentru 665 de participanți. Reducerile de la momentul inițial la săptămâna 8 în ABP de 24 de ore au fost -14,1/-8,7 mm Hg cu aliskiren/valsartan față de -10,2/-6,3 mm Hg în rândul celor tratați cu valsartan în monoterapie. Deși au fost observate evenimente adverse la o treime dintre participanții din ambele grupuri, niciun subiect nu a prezentat leziuni renale acute sau potasiu seric mai mare de 6,0 mEq/L. [64]

Spre deosebire de aceasta, studiul Aliskerin Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE) Trial a evaluat terapia dublă menționată mai sus asupra efectelor cardiovasculare și renale . Deși a existat o reducere superioară a proteinuriei în rândul acelor pacienți aflați sub terapie combinată, studiul a fost încheiat prematur din cauza incidenței semnificativ mai mari a hiperkaliemiei, a leziunii renale acute și a hipotensiunii. Mai mult, a existat o tendință spre rezultate cardiovasculare mai proaste la cei care urmează terapie dublă. [65] Merită să rețineți că eGFR medie în studiul ALTITUDE a fost sub 45 ml pe minut.

În plus față de studiul ALTITUDE, alte studii nu au reușit să susțină în mod uniform o legătură directă între reducerea proteinuriei și îmbunătățirea rezultatelor renale. Studiul Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension (GUARD) a testat combinația de benazepril fie cu hidroclorotiazidă, fie cu amlodipină asupra gradului de reducere a proteinelor urinare și a -scăderii tensiunii arteriale la diabetici. În ciuda reducerii de două ori a proteinuriei în brațul cu diuretic, progresia către nefropatie evidentă a fost similară între grupuri. [66] Ca o analiză secundară prespecificată a studiului ACCOMPLISH menționat mai sus, cei cu risc crescut pentru un eveniment cardiovascular au fost randomizați pentru asocierea fie benazepril plus amlodip ină, fie benazepril plus hidroclorotiazidă. Zece la sută din cei 11.000 de pacienți înscriși sufereau de boală cronică de rinichi, din care mai mult de jumătate a fost atribuită diabetului. Pe o perioadă de 3 ani, cei randomizați la IECA cu brațul blocant al canalelor de calciu (CCB) au obținut doar jumătate din reducerea proteinuriei, totuși rata de progresie la obiectivele renale, cum ar fi IRST sau o dublare a creatininei serice a fost, de asemenea, cu 50% mai mică. [40]

Entuziasmul suplimentar pentru reducerea maximă a proteinuriei a fost temperat de o serie de studii de înaltă calitate care demonstrează blocarea dublă a RAAS, în timp ce reducând în continuare pro teinuria, face acest lucru cu prețul hiperkaliemiei, hipotensiunii și ratelor crescute de leziuni renale acute. Studiul global privind Telmisartanul în curs de desfășurare în monoterapie sau în asociere cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) a fost primul studiu mare (>15.000 de participanți) care a comparat ramipril cu terapia combinată cu telmisartan în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare printre cei cu diabet sau boli vasculare. Deși nu a existat nicio diferență în numărul de obiective cardiace atinse între grupuri, incidența hiperkaliemiei, hipotensiunii și insuficienței renale a fost semnificativ mai frecventă la cei alocați terapiei combinate. [67] Studiul/studiul Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D) a evaluat în mod specific efectele terapiei combinate cu lisinopril și losartan asupra rezultatelor renale, cum ar fi RFG și progresia spre IRST. Studiul a fost oprit devreme, deoarece, în ciuda îmbunătățirii nivelurilor de proteinurie, pacienții randomizați la terapia ARB plus IECA au prezentat mai multă hiperkaliemie și leziuni renale acute. Mai mult, a existat și o tendință spre rezultate renale mai proaste în comparație cu pacienții tratați cu placebo. [68] În rezumat, dovezile actuale susțin cu tărie utilizarea monoterapiei IECA sau ARB pentru a obține reducerea proteinuriei ca mijloc de încetinire a progresiei IRC. Cu toate acestea, terapia combinată pentru reducerea suplimentară a proteinuriei, fie prin blocarea dublă a RAAS, fie cu terapie diuretică, pare, în mod paradoxal, să grăbească progresia BRC sau să conducă la evenimente adverse suplimentare pe termen scurt.

Antagoniștii aldosteronului, cum ar fi spironolactona și eplerenona, au crescut în popularitate ca mijloc de a obține reduceri suplimentare ale albuminuriei atunci când sunt utilizați ca terapie suplimentară în rândul celor tratați cu IECA sau monoterapie ARB. Motivele fiziologice pentru utilizarea lor sunt derivate din capacitatea agenților de a opri evadarea aldosteronului care apare în ciuda tratamentului cu blocarea RAAS. [69] Această lipsă de suprimare a căii de evacuare a aldosteronului a fost legată de scăderi persistente ale RFG. [70] Dovezi pentru efectele antiproteinurice ale spironolactonei au fost demonstrate atât la populațiile diabetice, cât și la cele nediabetice. Într-un studiu controlat randomizat de 80 de persoane cu nefropatie diabetică persistentă (RFG medie 65 ml/min; albuminurie medie 1,0 g/zi) în ciuda monoterapiei cu lisinopril (80 mg), fie spironolactonă (25 mg), losartan (100 mg) sau placebo au fost instituite ca terapie suplimentară. După cum se arată în Fig. 33.7 , la o urmărire de 2 ani, numai terapia cu spironolactonă a dus la o reducere semnificativă statistic (34%) a excreției urinare de proteine. De notat, aproape 50% dintre pacienții din ambele brațe au avut cel puțin un potasiu seric peste 6,0 mEq/L. [71] Folosind blocantul selectiv al receptorilor mineralocorticoizi eplerenonă, 275 de diabetici cu un RFG de 75 ml pe minut și 300 mg de albuminurie au fost repartizați aleatoriu în monoterapie cu enala pril sau terapie duală cu eplerenonă (doze: 50 până la 100 mg/zi). La trei luni, albuminuria a scăzut cu 41%, respectiv 48%. Cu toate acestea, 10% dintre cei tratați cu doze mici și 25% dintre cei cu doze mari de eplerenonă au fost observați că au un potasiu seric mai mare de 6,0 mEq/L. [72]



SMOCHIN. 33.7 Efectul terapiei asociate cu spironolactone la blocantul receptorilor angiotensinei II la pacienții cu nefropatie diabetică și proteinurie persistentă asupra raportului albumină:creatinina urinară. *(Din Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Adăugarea blocării receptorilor angiotensinei sau a antagonismului mineralocorticoizilor la inhibiția maximă a enzimei de conversie a angiotensinei în nefropatia diabetică.* J Am Soc Nephrol. *2009;20:6501)-20:2564.*

Mai recent, un studiu de fază 2b a evaluat finerenona, antagonistul receptorului de mineralocorticoizi nesteroidieni, pentru capacitatea sa de a reduce excreția urinară de albumină fără hiperkaliemie asociată. În Studiul de tolerabilitate a antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi-Nefropatie diabetică (ARTS-DN), mai mult de 800 de participanţi (GFR: 65 până la 70 ml/min; albuminurie: 180 mg/zi) au fost randomizaţi pentru a primi IECA sau ARB în monoterapie plus finerenonă (doză de 1,25 mg/zi sau 200 mg/3 luni). Rezultatele au arătat că la doze de 20 mg pe zi s-a realizat o reducere cu 40% a albuminuriei. Important este că doar 5% dintre cei cu BRC stadiul 3 sau mai mare au suferit de un potasiu seric peste 5,6 mEq/L. [73] După cum demonstrează studiile de mai sus, toate dovezile susțin eficacitatea antagoniștilor aldosteronului de a reduce proteinuria peste nivelurile atinse cu monoterapie cu RAAS, deși cu prețul hiperkaliemiei. Cu toate acestea, în absența studiilor care să evalueze efectele spironolactonei asupra obiectivelor clinice, cum ar fi progresia la IRST sau o dublare a creatininei serice, aprobarea unei astfel de terapii rămâne limitată.

Principalul obstacol în calea implementării pe scară largă a antagoniștilor aldosteronului este rata ridicată de hiperkaliemie în rândul pacienților cu BRC, fie sub tratament cu IECA, fie cu ARA, în ciuda terapiei diuretice. Astfel de persoane au o incidență de hiperkaliemie de 3,8 ori mai mare atunci când potasiul seric pretratament este mai mare de 4,5 mEq/L și RFG este mai mic de 45 mL pe minut. [74]

Până nu demult, în afară de diuretice și o dietă săracă în potasiu, puține au fost disponibile pentru a gestiona hiperkaliemia. Utilizarea rășinii schimbătoare de cationi polistiren sulfonat de sodiu (Kayexalate) a disfavorizat din cauza eficacității neclare, tolerabilității slabe și asocierii cu necroza intestinală. [75] De la sfârșitul anului 2015, un polimer de bază de rășină care schimbă potasiul colonic cu calciu, patiromer, a fost aprobat pentru tratamentul ambulatoriu al hiperkaliemiei. Acesta este diferit de polistirenul de sodiu, deoarece folosește calciu mai degrabă decât sodiu pentru schimb. Un al doilea agent cu o chimie diferită, folosind sodiu ca schimbător, ciclosilicat de zirconiu (ZS-9), este programat să fie lansat nu mai devreme de 2017. [76] Ambii sunt agenți orali, neabsorbibili, care leagă potasiul enteric, ducând astfel la creșterea excreției fecale.

Eficacitatea patiromerului a fost evaluată în studiul de fază 2, randomizat, deschis, AMETHYST-DN. Toți participanții aveau diabet zaharat cu CKD stadiul 3 sau mai târziu, 50% din cohortă era în blocarea RAAS și 40% dintre indivizii sub terapie diuretică. După administrarea de două ori pe zi, între 4,2 și 16,8 grame, scăderile potasiului seric au variat de la 0,35 mEq/L la cei care au primit cea mai mică doză și cu niveluri de potasiu mai mici de 5,5 mEq/L până la scăderi de 1,0 mEq/L printre cei randomizați și 5 potasiu cu niveluri mai mari de 5 sisum. mEq/L și 6,0 mEq/L. Reducerile au fost menținute pe parcursul perioadei de urmărire de un an, hipomagnezemia dependentă de doză (7% până la 13%) și constipația (5%) fiind cele mai frecvente evenimente adverse. [77] Pe baza acestor rezultate, studiul de fază 3, în două părți, simplu-orb, care evaluează eficacitatea și siguranța Patiromerului pentru tratamentul hiperkaliemiei (OPAL-HK), a fost întreprins pentru a evalua în mod specific pacienții cu BRC în stadiul 3 târziu tratați cu inhibitori de RAAS. [78] Populația de pacienți a fost exclusiv albă, cu terapie diuretică în vigoare pentru 50% dintre participanți. După o perioadă de patru săptămâni în care toți pacienții au primit fie 4,2 g, fie 8,4 g de două ori pe zi, a avut loc o reducere dependentă de doză a potasiului seric (scădere medie de 1,0 mEq/L). După această perioadă de 1 lună, pacienții au fost ulterior randomizați pentru întreținere cu patiromer sau placebo pentru încă opt săptămâni. Spre deosebire de o creștere a potasiului de 0,7 mEq/L la cei care au trecut la placebo (potasiu pretratament: 4,5 mEq/L), nu a existat o creștere a potasiului în rândul celor care au continuat cu terapia cu lianți. La finalizarea studiului, 85% dintre pacienții din brațul patiromer și 40% dintre pacienții tratați cu placebo au atins un potasiu seric mai mic de 5,5 mEq/L. În plus, de trei ori mai mulți pacienți în
Brațul placebo a necesitat o intervenție pentru a gestiona hiperkaliemia recurentă, comparativ cu cei din brațul cu terapie activă.

Au existat două studii dublu-orb, controlate cu placebo, pentru a evalua ZS-9, Intervenția randomizată cu mai multe doze de întreținere ZS-9 (HARMONIZE) și un studiu mai amplu de către Packham și colab. În aceste studii, schimbătorul selectiv de sodiu și hidrogen ZS-9 a fost comparat cu placebo la doze zilnice cuprinse între 1,25 g și 15 g pe o perioadă de 2 săptămâni până la 4 săptămâni. În ambele studii, cei cu diabet zaharat de tip 2 au reprezentat 60% dintre participanți, 75% dintre participanți au avut BRC în stadiul 3 și 70% dintre pacienți au fost sub tratament concomitent cu RAAS. Potasiu inițial a fost între 5,3 și 5,6 mEq/L. De remarcat, procentul de pacienți tratați cu diuretice nu a fost raportat, aproape toți pacienții erau albi, iar cei cu IRST au fost excluși. Reducerile potasiului au fost dependente de doză, cu reduceri absolute între 0,5 și 0,8 mEq/L în brațul de 5 g, 0,7 și 1,1 mEq/L în cohorta de 10 g și până la 1,2 mEq/L la cei tratați cu 15 g.

În studiul HARMONIZE, care a raportat proporția de pacienți care au obținut normokaliemie, 80% până la 95% au reușit să mențină un potasiu seric mai mic de 5,1 mEq/L, comparativ cu doar 45% dintre pacienții tratați cu placebo. Efectele adverse între grupuri au fost similare, cu excepția edemului, care a apărut la 6% dintre pacienții din brațul de 15 g, comparativ cu 2% la cei tratați cu placebo. [79,80] De notat, niciunul dintre studii nu a evaluat pacienți cu hiperkaliemie acută, iar durata studiului a fost de doar o lună.

Pe scurt, patiromerul și ZS-9, atunci când sunt aprobate, reprezintă primii agenți noi în decenii pentru tratamentul hipercalei mia, care sunt atât eficienți, cât și bine tolerați. Disponibilitatea lor ar trebui să permită studiile clinice pentru a investiga efectele agenților de blocare a RAAS asupra progresiei CKD în rândul celor cu boală renală avansată (adică, RFG <30 min/min pe m2) ·

Terapia antihipertensivă a sistemului nonrenină-angiotensină-aldosteron

Blocanții canalelor de calciu (CCB) sunt agenți antihipertensivi eficienți la cei cu CKD. Printre cohortele cu nefropatie proteinurică, există dovezi puternice ale unei reduceri suplimentare de 30% până la 40% a proteinuriei atunci când un blocant al canalelor de calciu nondihidropiridinică (diltiazem sau verapamil) este adăugat la un blocant RAAS. [81] Mai mult, studiile pe animale demonstrează un efect relativ antisclerotic și antifibrotic al CCB nondihidropiridine în comparație cu amlodipina. [82]

Deși nu există o comparație directă între CCB, există două studii pe termen lung care demonstrează o lipsă de beneficiu al amlodipinei în absența unui blocant RAAS asupra progresiei CKD. [62,83] Există un mic studiu pe termen lung care demonstrează încetinirea progresiei CKD atunci când diltiazem a fost utilizat în absența unui blocant RAAS. [84] De asemenea, sa demonstrat că verapamilul reduce albuminuria în comparație cu amlodipină la pacienții cu diabet zaharat în absența unui blocant RAAS. [85] Astfel, diltiazem sau verapamil ar trebui să fie considerate ca adjuvant la agenții de blocare a RAAS.

Există date limitate cu privire la efectul beta -blocantelor în tratamentul hipertensiunii arteriale în cadrul BRC. Cei din studiul AASK tratați cu metoprolol au demonstrat rate de progresie a CKD similare cu cele din brațul cu amlodipină, ambele fiind inferioare terapiei cu IECA. [86] Unul dintre puținele studii pozitive a fost un studiu pe 45 de pacienți printre cei cu boală polichistică renală autozomală dominantă și RFG conservat. Atunci când a fost randomizat la metoprolol sau ramipril, nici scăderea RFG, nici albuminuria nu a fost mai lentă în brațul ACEi pe parcursul a trei ani de urmărire. [87] Având în vedere cele de mai sus, beta -blocantele trebuie privite ca terapie antihipertensivă adjuvantă, în principal printre cei cu indicație cardiacă.

Diureticele, în special cele care vizează membrul gros ascendent al ansei lui Henle (diureticele „de ansă"), au fost de mult timp pietrele de temelie ale managementului, având în vedere starea avidă de sare.

caracteristică CKD. Agenții care acționează asupra tubului contort distal, cum ar fi clortalidona diuretică asemănătoare tiazidei, considerată mult timp ineficientă la cei cu un RFG mai mic de 30 ml pe minut, s-a dovedit recent a fi activi la cei cu RFG până la 25 ml pe minut. [88] O trecere în revistă detaliată a terapiei diuretice este oferită în capitolul 22 .

Printre pacienții dializați, agenții antihipertensivi sunt indicați la persoanele care nu reușesc să atingă obiectivele dorite privind tensiunea arterială doar cu optimizarea volumului. Printre clase, există dovezi modeste că anumiți agenți oferă beneficii în afară de efectele lor antihipertensive. În studiul deschis pentru hipertensiune arterială la pacienții cu hemodializă tratați cu atenolol sau lisinopril (HDPAL), pacienții tratați cu lisinopril au prezentat de aproape 2,5 ori mai multe evenimente cardiovasculare decât cei randomizați la atenolol. Cu toate acestea, creșterea în greutate interdialitică a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu lisinopril, la fel ca și numărul total de medicamente necesare pentru a atinge niveluri similare de tensiune arterială. [89]

În ciuda dovezilor de mai sus că lisinoprilul este inferior atenololului în reducerea evenimentelor cardiovasculare, liniile directoare K/DOQI, publicate înainte de studiul HDPAL, sugerează terapia ACEi sau ARB pentru cei cu funcție renală reziduală. [90] Mai mult decât atât, deși terapia IECA și terapia ARB duc ambele la regresia hipertrofiei ventriculare stângi, cel puțin un studiu prospectiv, Fosinopril in Dialysis Study, nu a găsit nicio îmbunătățire a rezultatelor cardio-vasculare atunci când terapia IECA a fost comparată cu alte clase de agenți. [91] În schimb, terapia ARB poate duce la mai puține evenimente cardiovasculare în comparație cu controlul tensiunii arteriale cu alte clase de agenți. [92] Indiferent, atât terapia ACEi, cât și terapia ARB duc la creșteri ale potasiului seric, adesea cu până la 0,7 mEq/L. [93]

Blocanții receptorilor de angiotensină nu sunt îndepărtați prin hemodializă ; cu toate acestea, majoritatea inhibitorilor ECA sunt într-o oarecare măsură. [94] Cea mai puternică dovadă pentru terapia beta-blocante provine din studiul HDPAL menționat mai sus, care a arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare în comparație cu lisinopril. [89] Printre pacienții cu IRST cu cardiomiopatie dilatată, un studiu a arătat că terapia cu carvedilol a dus la o reducere a riscului cu aproape două treimi a mortalității de toate cauzele în comparație cu placebo. [95] Majoritatea beta-blocantelor, cu excepția carvedilolului, sunt îndepărtate prin hemodializă, astfel încât este necesar un supliment după dializă dacă este luat pentru aritmie. Terapia cu blocante ale canalelor de calciu este eficientă în scăderea tensiunii arteriale, dar în comparație cu placebo, terapia cu amlodipină nu a reușit să scadă mortalitatea de orice cauză. [96] Blocanții canalelor de calciu nu sunt îndepărtați prin dializă. Există puține dovezi cu privire la beneficiile antagoniștilor de aldosteron sau agoniștilor simpatici centrali; cu toate acestea, niciunul nu este îndepărtat prin hemodializă. [94]

Deși mai puțin frecvente, unii pacienți prezintă o agravare a hipertensiunii arteriale în ultimele ore ale unui anumit tratament de dializă. Deși fenomenul este puțin înțeles, pare să fie mediat de activarea simpatică reflexă ca răspuns la îndepărtarea volumului indusă de ultrafiltrare. Într-un studiu mic care a comparat treizeci de pacienți care au prezentat hipertensiune intradialitică (definită ca o creștere a MAP mai mare de 15 mm Hg), rezistența vasculară periferică a crescut cu aproape 60% la sfârșitul dializei, comparativ cu o creștere mai mică de 20% la pacienții hemodializați de control. Mai mult, endotelina-1 a crescut în comparație cu controlul. Cu toate acestea, nivelurile de oxid nitric, epinefrină și renină nu au fost similare înainte și după dializă și între grupuri. [97] Există chiar și mai puțină literatură cu privire la tratamentul în astfel de cazuri, cu experiență anecdotică care sugerează dializat cu conținut scăzut de sodiu, agenți simpatici cu acțiune centrală și beta-blocante ca potențiale terapii. [98]

MONITORIZAREA TENSIUNII ARTERIALE ÎN AFĂRĂ BIROUL

O mare parte din literatura existentă despre hipertensiune arterială și CKD s-a concentrat pe măsurarea și modificarea tensiunii arteriale în timp ce pacienții se află într-un cadru specific de îngrijire a sănătății (de exemplu, în cabinet, în spital). Recent, a existat o recunoaștere tot mai mare a importanței monitorizării tensiunii arteriale în afara cabinetului. În mod specific, monitorizarea ambulatorie continuă a tensiunii arteriale și monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale au ajutat la identificarea și transmiterea importanței hipertensiunii cu haină albă, a hipertensiunii mascate și a variației normale diurne a tensiunii arteriale. În plus, măsurătorile tensiunii arteriale la domiciliu, dacă sunt efectuate cu frecvență și timp adecvate , pot ghida managementul într-un mod similar cu tehnologiile de monitorizare continuă. [99.100]

Hipertensiunea cu haină albă, definită ca valori crescute ale tensiunii arteriale la birou (>140/90 mm Hg) cu valori medii normale (<130/80 mm Hg) pe 24 de ore, și hipertensiunea mascata, caracterizată prin presiuni normale la cabinet cu presiuni ambulatorii ridicate, au fost recent implicate ca factori de risc pentru creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare. [101.102] Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale permite, de asemenea, identificarea persoanelor care nu reușesc să urmărească variația diurnă normală a tensiunii arteriale, caracterizată printr-o scădere a orelor peste noapte (dipping). Persoanele cu CKD care nu se confruntă cu scufundarea nocturnă pot avea un risc mai mare de boli cardiovasculare și leziuni parenchimatoase renale mai severe. Când s-a studiat relația dintre variația tensiunii arteriale , RFG și proteinurie, cei cu CKD au avut mai multe șanse de a fi nondippers. În plus, severitatea pro teinuriei a fost un predictor mai puternic al absenței variației presiunii arteriale decât stadiul CKD. [103]

Datele care indică dacă starea de nondipping conferă sau nu un risc cardiovascular crescut în rândul celor cu CKD sunt contradictorii . Într-o evaluare a 80 de persoane cu CKD avansată, starea de nondipping nu a fost un predictor independent al progresiei CKD sau al evenimentelor cardiovasculare. [104] Cu toate acestea, două studii suplimentare de monitorizare a tensiunii arteriale în afara cabinetului la populația CKD dezvăluie că statutul de non-dipping este asociat cu un risc crescut de progresie la IRST și mortalitate de orice cauză. [105] Cu toate acestea, Asociația Americană a Inimii recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în afara biroului ca parte a îngrijirii de rutină a persoanelor hipertensive.

CONCLUZIE

Hipertensiunea arterială se găsește la o treime dintre cei cu BRC în stadiu incipient și la marea majoritate a celor care încep dializa. Deși obiectivele terapiei (prevenirea progresiei CKD , minimizarea complicațiilor cardiovasculare) rămân clare, obiectivul tensiunii arteriale pentru a face acest lucru rămâne incert. Pluralitatea dovezilor sugerează că cei cu CKD uric nonproteic nu produc beneficii suplimentare sub 135/85 mm Hg; cei cu proteinurie o fac, dar într-o măsură limitată. Dintre cei care fac dializă, lipsa unor studii de înaltă calitate exclude recomandări puternice; cu toate acestea, datele de observație sugerează că tensiunea arterială de la 150 la 160/90 mm Hg nu are efecte cardiovasculare nefavorabile. Pentru a atinge astfel de obiective ale tensiunii arteriale, diureticele pentru controlul volumului și agenții care modifică axa renină-angiotensină-aldosteron pentru reducerea proteinuriei ar trebui să fie considerate terapie de primă linie la cei cu BRC. În rândul pacienților cu IRST, controlul agresiv al volumului cu dializă și, probabil, beta-blocante oferă un beneficiu cardiovascular suplimentar.

Referințe

1. (K/DOQI) KDOQI. Ghidurile de practică clinică K/DOQI privind hipertensiunea arterială și agenții antihipertensivi în boala cronică de rinichi. *Am J Rinichi Dis* . 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
2. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevenirea bolilor cronice de rinichi: o provocare globală . *Kidney Int Suppl* . 2005;98:S11-17.
3. Sistemul de date renale din SUA, Raport anual de date USRDS 2009: Atlasul bolii renale cronice și bolii renale în stadiu terminal în Statele Unite. Bethesda, MD. Institutul Național de Sănătate, Institutul Național de Diabet și Boli Digestive și Renale; 2009.
4. Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalența, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale la pacienții cu hemodializă cronică din Statele Unite. *Am J Med* . 2003;115:291-297.
5. Salem MM. Hipertensiunea arterială în populația hemodializată: un sondaj pe 649 de pacienți. *Am J Rinichi Dis* . 1995;26:461-468.

6. Joles JA, Koomans HA. Cauzele și consecințele creșterii activității simpatice în boala renală. *Hipertensiune arterială* . 2004;43:699-706.
7. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Leziunea renală dobândită subtilă ca mecanism de hipertensiune sensibilă la sare. *N Engl J Med* . 2002;346:913-923.
8. Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS, et al. Sensibilitate la oxid nitric și la sare. *Sunt J hipertens* . 2000;13:973-979.
9. Nongnuch A, Campbell N, Stern E, El-Kateb S, Fuentes L, Davenport A. Creșterea tensiunii arteriale sistolice postdializare este asociată cu suprahidratarea extracelulară la pacienții cu hemodializare. *Rinichi Int* . 2015;87:452-457.
10. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Hiperactivitate simpatică la pacienții cu insuficiență renală cronică. *N Engl J Med* . 1992;327:1912-1918.
11. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Acumularea unui inhibitor endogen al sintezei de oxid nitric în insuficiența renală cronică. *Lancet* . 1992;339:572-575.
12. Anderstam B, Katzarski K, Bergström J. Nivelurile serice de NG, NG-dimetil-L-arginina, un potențial inhibitor endogen de oxid nitric la pacienții dializați. *J Am Soc Nephrol* . 1997;8:1437-1442.
13. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, et al. Nivelurile plasmatice ale endotelinei în hipertensiune arterială și insuficiență renală cronică. *Hipertensiune arterială* . 1990;15:493-496.
14. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK și colab. Eritropoietina umană recombinantă la pacienții anemici cu boală renală în stadiu terminal. Rezultatele unui studiu clinic multicentric de fază III. *Ann Intern Med* . 1989;111:992-1000.
15. Krapf R, Hulter HN. Hipertensiunea arterială indusă de eritropoietină și agenți de stimulare a eritropoiezei (ESA). *Clin J Am Soc Nephrol* . 2009;4:470-480.
16. Kang DH, Yoon KI, Han DS. Efectele acute ale eritropoietinei umane recombinate asupra nivelurilor plasmatice ale proendotelinei-1 și endotelinei-1 la pacienții cu hemodializă. *Transplant Nephrol Dial* . 1998;13:2877-2883.
17. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL și colab. Comentariu KDOQI SUA privind ghidul de practică clinică KDIGO din 2012 pentru managementul tensiunii arteriale în CKD. *Am J Rinichi Dis* . 2013;62:201-213.
18. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
19. Perkovic V, Rodgers A. Redefinirea țintelor de tensiune arterială—SPRINT începe maratonul. *N Engl J Med* . 2015;373:2175-2178.
20. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK și colab. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-116.
21. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Rezultatele strategiilor combinate de management al factorilor de risc cardiovascular în diabetul de tip 2: studiul randomizat ACCORD. *Îngrijirea diabetului* . 2014;37:1721-1728.
22. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Scăderea tensiunii arteriale în diabetul de tip 2: o revizuire sistematică și meta-analiză. *JAMA* . 2015;313:603-615.
23. Grupul de lucru KD. Ghidurile de practică clinică K/DOQI pentru bolile cardiovasculare la pacienții dializați. *Am J Rinichi Dis* . 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
24. Agarwal R. Monitorizarea la domiciliu și ambulatoriu a tensiunii arteriale în boala cronică de rinichi. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2009;18:507-512.
25. Xie X, Atkins E, Lv J și colab. Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale asupra rezultatelor cardiovasculare și renale: revizuire sistematică actualizată și meta-analiză. *Lancet* . 2016;387:435-443.
26. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, et al. Asocierea măsurătorilor unice ale proteinuriei cu tije, rata de filtrare glomerulară estimată și hematocritul cu incidența de 25 de ani a bolii renale în stadiu terminal în studiul de intervenție cu factori de risc multiplu. *J Am Soc Nephrol* . 2006;17:1444-1452.
27. Agarwal R. Componentele tensiunii arteriale și riscul de boală renală în stadiu terminal și deces în boala cronică de rinichi. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2009;4:830-837.
28. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variabilitatea și factorii de risc pentru progresia bolii renale și deces după atingerea stadiului 4 CKD într-o cohortă referită. *Am J Rinichi Dis* . 2008;52:661-671.
29. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Efectele nivelului tensiunii arteriale asupra progresiei - nefropatiei diabetice: rezultate din studiul RENAAL. *Arch Intern Med* . 2003;163:1555-1565.
30. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Impactul independent și aditiv al controlului tensiunii arteriale și al blocării receptorului angiotensinei II asupra rezultatelor renale în studiul nefropatiei diabetice irbesartan: implicații și limitări clinice. *J Am Soc Nephrol* . 2005;16:3027-3037.
31. Klahr S, Levey AS, Beck GJ și colab. Efectele restricției proteinelor dietetice și ale controlului tensiunii arteriale asupra progresiei bolii renale cronice. Modificarea dietei în grupul de studiu al bolilor renale. *N Engl J Med* . 1994;330:877-884.
32. Sarnak MJ, Greene T, Wang X și colab. Efectul unei tensiuni țintă mai scăzute asupra progresiei bolii renale: urmărirea pe termen lung a modificării dietei în studiul bolii renale. *Ann Intern Med* . 2005;142:342-351.
33. Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Efectele pe termen lung ale terapiei de blocare a sistemului renină-angiotensină și un obiectiv al tensiunii arteriale scăzute asupra progresiei bolii renale cronice hipertensive la afro-americani. *Arch Intern Med* . 2008;168:832-839.
34. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Controlul tensiunii arteriale pentru renoprotecție la pacienții cu boală renală cronică non-diabetică (REIN-2): studiu multicentric, randomizat, controlat. *Lancet* . 2005;365:939-946.
35. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Urmărire pe termen lung după un control strict al tensiunii arteriale în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2008;359:1565-1576.
36. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Efectul controlului intensiv al tensiunii arteriale asupra evoluției nefropatiei diabetice de tip 1. Grupul de studiu colaborativ. *Am J Rinichi Dis* . 1999;34:809-817.
37. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Efectele controlului agresiv al tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 normotensivi asupra albuminuriei, retinopatiei și accidentelor vasculare cerebrale. *Rinichi Int* . 2002;61:1086-1097.
38. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria ca predictor de risc în diabet: saga continuă. *Îngrijirea diabetului* . 2014;37:867-875.
39. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Efectele renale și retiniene ale enalaprilului și losartanului în diabetul de tip 1. *N Engl J Med* . 2009;361:40-51.
40. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Rezultate renale cu diferite terapii combinate cu doze fixe la pacienții cu hipertensiune arterială cu risc crescut de evenimente cardiovasculare (ACCOMPLISH): o analiză secundară prespecificată a unui studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2010;375:1173-1181.
41. Remuzzi G, Chiurchiu C, Ruggenenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int Suppl* . 2004;92:S90-96.
42. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. Relația dintre magnitudinea reducerii proteinuriei și riscul de boală renală în stadiu terminal: rezultatele studiului afro-american despre bolile renale și hipertensiunea arterială. *Arch Intern Med* . 2005;165:947-953.
43. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, et al. Rezultatele cardiovasculare în studiul African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Rinichi Dis* . 2006;48:739-751.
44. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ și colab. Relația dintre disfuncția renală și rezultatele cardiovasculare după infarctul miocardic. *N Engl J Med* . 2004;351:1285-1295.
45. Collins AJ, Foley RN, Herzog C și colab. Extrase din Raportul anual de date 2009 al Sistemului de date renale din SUA. *Am J Rinichi Dis* . 2010;55(1 Suppl 1):S1-420. A6–7.
46. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Tensiunea arterială predializată și riscul de mortalitate la un eșantion național de pacienți cu hemodializă de întreținere. *Am J Rinichi Dis* . 1999;33:507-517.
47. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J. Importanța controlului tensiunii arteriale în supraviețuirea pacientului cu hemodializă. *Rinichi Int* . 2000;58:2147-2154.
48. Salem MM. Hipertensiunea arterială la populația hemodializată: vreo relație cu supraviețuirea la 2 ani? *Transplant Nephrol Dial* . 1999;14:125-128.
49. Agarwal R. Hipertensiune și supraviețuire la pacienții cu hemodializă cronică - lecții trecute și oportunități viitoare. *Rinichi Int* . 2005;67:1-13.
50. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. Fenomenul curbei J și tratamentul hipertensiunii arteriale. Există un punct dincolo de care reducerea presiunii este periculoasă ? *JAMA* . 1991;265:489-495.
51. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD. Epidemiologia inversă a hipertensiunii arteriale și a morții cardiovasculare la populația hemodializată: a 58-a conferință anuală de toamnă și sesiuni științifice. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:811-817.
52. Robinson BM, Tong L, Zhang J și colab. Nivelurile tensiunii arteriale și riscul de mortalitate în rândul pacienților cu hemodializă în Studiul privind rezultatele și modelele de practică în dializă. *Rinichi Int* . 2012;82:570-580.
53. Li Z, Lacson E, Lowrie EG, et al. Epidemiologia tensiunii arteriale sistolice și riscul de deces la pacienții cu hemodializă. *Am J Rinichi Dis* . 2006;48:606-615.
54. Essig M, Escoubet B, de Zuttere D, et al. Remodelarea cardiovasculară și excesul de lichid extracelular în stadiile incipiente ale bolii cronice de rinichi. *Transplant Nephrol Dial* . 2008;23:239-248.
55. Lazarus JM, Hampers C, Merrill JP. Hipertensiunea arterială în insuficiența renală cronică. Tratament cu hemodializă și nefrectomie. *Arch Intern Med* . 1974;133:1059-1066.
56. Charra B, Laurent G, Chazot C, et al. Evaluarea clinică a greutății uscate. *Transplant Nephrol Dial* . 1996;11(Suppl 2):16-9.
57. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Reducerea greutății uscate la pacienții cu hemodializa hipertensive (DRIP): un studiu randomizat, controlat. *Hipertensiune arterială* . 2009;53:500-507.
58. Charra B, Bergström J, Scribner BH. Controlul tensiunii arteriale la pacienții dializați: importanța - fenomenului de lag. *Am J Rinichi Dis* . 1998;32:720-724.
59. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Efectul hemodializei nocturne frecvente față de hemodializa convențională asupra masei ventriculare stângi și a calității vieții: un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2007;298:1291-1299.
60. Studiu randomizat controlat cu placebo privind efectul ramiprilului asupra scăderii ratei de filtrare glomerulară și a riscului de insuficiență renală terminală în nefropatia proteinurică, non-diabetică . Grupul GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* . 1997;349:1857-1863.
61. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. Efectul inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei asupra nefropatiei diabetice. Grupul de studiu colaborativ. *N Engl J Med* . 1993;329:1456-1462.
62. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR și colab. Efectul renoprotector al antagonistului receptorilor de angiotensină irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. *N Engl J Med* . 2001;345:851-860.
63. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. *N Engl J Med* . 2001;345:861-869.
64. Bakris GL, Oparil S, Purkayastha D, Yadao AM, Alessi T, Sowers JR. Studiu randomizat al eficacității și siguranței antihipertensive a combinației aliskiren/valsartan vs valsartan în monoterapie la participanții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2013;15:92-100.
65. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colab. Puncte finale cardiorenale într-un studiu cu aliskiren pentru diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2012;367:2204-2213.
66. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Efectele diferitelor combinații de inhibitori ai ECA asupra albuminuriei: rezultatele studiului GUARD. *Rinichi Int* . 2008;73:1303-1309.
67. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. *N Engl J Med* . 2008;358:1547-1559.
68. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Inhibarea combinată a angiotensinei pentru tratamentul nefropatiei diabetice. *N Engl J Med* . 2013;369:1892-1903.
69. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. Inhibarea ECA sau blocarea receptorilor de angiotensină: impact asupra potasiului în insuficiența renală. Grupul de studiu VAL-K. *Rinichi Int* . 2000;58:2084-2092.
70. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Evacuarea aldosteronului în timpul blocării sistemului renină-angiotensină-aldosteron în nefropatia diabetică este asociată cu o scădere sporită a ratei de filtrare glomerulară. *Diabetologia* . 2004;47:1936-1939.
71. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Adăugarea blocării receptorului de angiotensină sau a antagonismului mineralocorticoid la inhibarea maximă a enzimei de conversie a angiotensinei în nefropatia diabetică. *J Am Soc Nephrol* . 2009;20:2641-2650.
72. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Blocarea selectivă a aldosteronului cu eplerenonă reduce albuminuria la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2006;1:940-951.
73. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Efectul finerenonei asupra albuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică: un studiu clinic randomizat. *JAMA* . 2015;314:884-894.
74. Lazich I, Bakris GL. Predicția și gestionarea hiperkaliemiei pe spectrul bolilor cronice de rinichi. *Semin Nefrol* . 2014;34:333-339.
75. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Necroza intestinală asociată cu polistiren sulfonat de sodiu administrat oral postoperator în sorbitol. *Am J Rinichi Dis* . 1992;20:159-161.
76. Pitt B, Bakris GL. Noi lianți de potasiu pentru tratamentul hiperkaliemiei: date actuale și oportunități pentru viitor. *Hipertensiune arterială* . 2015;66:731-738.
77. Bakris GL, Pitt B, Weir MR și colab. Efectul patiromerului asupra nivelului de potasiu seric la pacienții cu hiperkaliemie și boală renală diabetică: studiul clinic randomizat AMETHYST-DN. *JAMA* . 2015;314:151-161.
78. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer la pacienții cu boală renală și hiperkaliemie care primesc inhibitori RAAS. *N Engl J Med* . 2015;372:211-221.
79. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Efectul ciclosilicatului de sodiu și zirconiu asupra scăderii potasiului timp de 28 de zile în rândul pacienților în ambulatoriu cu hiperkaliemie: studiul clinic randomizat HARMONIZE. *JAMA* . 2014;312:2223-2233.
80. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT și colab. Ciclosilicat de sodiu și zirconiu în hyperka lemia. *N Engl J Med* . 2015;372:222-231.
81. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Efecte diferențiale ale subclaselor antagoniste de calciu asupra markerilor de progresie a nefropatiei. *Rinichi Int* . 2004;65:1991-2002.
82. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Diferențele de clasă în efectele blocanților canalelor de calciu în modelul de rinichi rămas de șobolan. *Rinichi Int* . 1999;55:1849-1860.
83. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Efectul ramipril vs amlodipină asupra efectelor renale apare în nefroscleroza hipertensivă: un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2001;285:2719-2728.

84. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Blocante ale canalelor de calciu față de alte terapii antihipertensive privind progresia nefropatiei asociate NIDDM. *Rinichi Int* . 1996;50:1641-1650.
85. Boero R, Rollino C, Massara C, et al. Studiul verapamil versus amlodipină în nefropatiile nondiabetice tratate cu trandolapril (VVANTTT). *Am J Rinichi Dis* . 2003;42:67-75.
86. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Efectul scăderii tensiunii arteriale și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: rezultate din studiul AASK. *JAMA* . 2002;288:2421-2431.
87. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Efectele renale și cardiace ale tratamentului antihipertensiv cu ramipril vs metoprolol în boala renală polichistică autozomal dominantă. *Transplant Nephrol Dial* . 2008;23:573-579.
88. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone pentru hipertensiune arterială slab controlată în boala cronică de rinichi: un studiu pilot intervențional. *Sunt J Nephrol* . 2014;39:171-182.
89. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hipertensiunea arterială la pacienții cu hemodializă tratați cu atenolol sau lisinopril: un studiu controlat randomizat. *Transplant Nephrol Dial* . 2014;29:672-681.
90. Grupul HAW. Ghiduri de practică clinică pentru adecvarea hemodializei, actualizare 2006. *Am J Kidney Dis* . 2006;48(Suppl 1):S2-90.
91. Zannad F, Kessler M, Lehert P, et al. Prevenirea evenimentelor cardiovasculare în stadiul terminal al bolii renale: rezultatele unui studiu randomizat cu fosinopril și implicații pentru studiile viitoare . *Rinichi Int* . 2006;70:1318-1324.
92. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, și colab. Efectul blocanților receptorilor de angiotensină asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții supuși hemodializei: un studiu controlat , randomizat, deschis . *Am J Rinichi Dis* . 2008;52:501-506.
93. Hörl MP, Hörl WH. Terapia medicamentoasă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu hemodializă. *Semin Dial* . 2004;17:288-294.
94. Inrig JK. Agenții antihipertensivi la pacienții cu hemodializă: o perspectivă actuală. *Semin Dial* . 2010;23:290-297.
95. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilolul crește pe doi ani pacienții dializați cu supraviețuire cu cardiomiopatie dilatativă: un studiu prospectiv, controlat cu placebo. *J Am Coll Cardiol* . 2003;41:1438-1444.
96. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A, Maier A, Zidek W. Effect of amlodipine on car diovascular events in hypertensive hemodializaz patients. *Transplant Nephrol Dial* . 2008;23:3605-3612.
97. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, et al. Modificări fiziologice în timpul hemodializei la pacienții cu hipertensiune arterială intradializă. *Rinichi Int* . 2006;69:1833-1838.
98. Inrig JK, Patel UD, Toto RD, Szczech LA. Asocierea creșterii tensiunii arteriale în timpul hemodializei cu mortalitatea la 2 ani la pacienții cu hemodializă incidentă: o analiză secundară a studiului Valul 2 al Morbidității și Mortalității prin Dializă. *Am J Rinichi Dis* . 2009;54:881-890.
99. Stergiou GS, Parati G. Programul optim de automonitorizare a tensiunii arteriale de către pacienți la domiciliu. *J Hipertens* . 2007;25:1992-1997.
100. Stergiou GS, Omboni S, Parati G. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu sau ambulatoriu pentru diagnosticul de hipertensiune arterială? *J Hipertens* . 2015;33:1528-1530.
101. Gustavsen PH, Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS. Hipertensiunea de haină albă este un factor de risc cardiovascular: un studiu de urmărire de 10 ani. *J Hum Hipertens* . 2003;17:811-817.
102. Bobrie G, Genès N, Vaur L, et al. Este hipertensiunea arterială „izolată la domiciliu" spre deosebire de hipertensiunea „la birou izolat" un semn al unui risc cardiovascular mai mare? *Arch Intern Med* . 2001;161:2205-2211.
103. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinurie și tensiune arterială circadiană. *Transplant Nephrol Dial* . 2009;24:2400-2406.
104. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martinez F. Tensiunea arterială nocturnă și progresia către boala renală în stadiu terminal sau moartea în stadiile 3 și 4 ale bolii cronice de rinichi nondiabetice. *J Hypertens* . 2010;28:602-607.
105. Agarwal R, Andersen MJ. Importanța prognostică a înregistrărilor ambulatorii ale tensiunii arteriale la pacienții cu boală cronică de rinichi. *Rinichi Int* . 2006;69:1175-1180.

34 Hipertensiune arterială de transplant

Sandra J. Taler



Hipertensiunea arterială este o trăsătură comună după transplantul de organe solide , legată de boala preexistentă, de efectele vasculare ale medicamentelor imunosupresoare și, în cadrul transplantului renal, de prezența morbidității acute sau cronice de alogrefă. Pacienții cu transplant poartă frecvent o povară grea de boală aterosclerotică care implică mai multe paturi vasculare și, prin urmare, prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral. Hipertensiunea arterială poate fi o cauză sau o complicație a bolii renale native sau a leziunii alogrefei renale. Indiferent de care se prezintă prima, hipertensiunea poate accelera declinul renal în continuare, în special atunci când proteinuria este prezentă. Astfel, primitorii de transplant necesită o atenție meticuloasă la controlul tensiunii arteriale (TA).

Hipertensiunea arterială în urma transplantului de organe solide afectează nu numai primitorii de rinichi, ci și cei care primesc inima, ficatul și măduva osoasă. Prezența sa după transplant poate fi o continuare a hipertensiunii pretransplant; un rezultat al efectelor medicamentelor imunosupresoare, în special ale inhibitorilor de calcineurină (ICN) și corticosteroizilor; sau un rezultat al retenției de sodiu și de volum. Severitatea și persistența acestei afecțiuni se referă la tipul de organ transplantat, în primul rând ca rezultat al regimului de imunosupresie utilizat în acel cadru și nivelul funcției renale native și/sau alogrefei. Deși există nuanțe pentru management care se referă la tipul de organ solid transplantat, majoritatea conceptelor importante pentru transplantul renal, care a făcut obiectul mai multor studii , se aplică și celorlalte setări posttransplant. Discuția ulterioară se va concentra pe primitorii de transplant renal.

Din punct de vedere istoric, incidența hipertensiunii arteriale după transplant renal a crescut de la între 45% și 55% la între 70% și 90% odată cu adoptarea imunodepresiei pe bază de CNI (ciclosporină, apoi tacrolimus). [1] În acest context, agravarea sau hipertensiunea de novo poate rezulta din funcția renală redusă cauzată de agenții CNI, respingere, leziuni cronice de alogrefă sau hipoperfuzie rezultată din stenoza arterei renale de transplant (RAS). Deoarece dozele de medicamente imunosupresoare sunt reduse cu timpul după transplant, severitatea hipertensiunii arteriale scade adesea, rezultând un control îmbunătățit. Chiar și așa, ratele de control actuale sunt suboptime, [2] iar tratamentul poate fi o provocare.

În ultimii ani, a fost ridicată îngrijorarea comunității transplantului cu privire la ratele fixe de supraviețuire pentru primitorii de transplant renal. [3,4] Moartea prematură a unui pacient cu o grefă funcțională, adesea rezultată din boli cardiovasculare (CV), a devenit o cauză majoră a eșecului transplantului. [5] Factorii nonimunologici, cum ar fi hipertensiunea arterială, sunt determinanți majori ai supraviețuirii grefei de rinichi pe termen lung. [6] Studiile observaționale au arătat că hipertensiunea arterială este un factor de risc independent pentru boala CV după transplantul de rinichi, sugerând că beneficiarii de transplant ar beneficia de un control îmbunătățit al TA. [7] Nivelurile TA la un an după transplantul renal prezic supraviețuirea alogrefei în anii următori. [8] Chiar și așa, un control îmbunătățit al TA poate reduce leziunea în curs de alogrefă renală și poate îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung a grefei. [9,10] Prin urmare, este esențial ca clinicienii care îngrijesc pacienții transplantați să se concentreze pe controlul hipertensiunii pentru a îmbunătăți riscul CV, pentru a minimiza disfuncția renală și pentru a promova succesul pe termen lung al alogrefei renale.

PATOGENEZĂ

Terapie imunosupresoare

Hipertensiunea posttransplant este direct legată de administrarea de agenți CNI în combinație cu corticosteroizi. Este mai puțin frecventă atunci când CNI sunt utilizate fără corticosteroizi în cadrul transplantului hepatic, [11,12.] deși ratele de prevalență nu au fost diferite în studiile de minimizare a steroizilor după transplant renal. [13,14] Rata de creștere a TA și accelerarea riscului CV sunt mai proeminente în cazul ciclosporinei; cu toate acestea, ratele de prevalență a hipertensiunii posttransplant cu ciclosporină și tacrolimus sunt similare la 1 an după transplant. Cu dozele mai mari de corticosteroizi utilizate pentru inducție, TA poate fi deosebit de crescută în primele săptămâni până la lunile de după transplant. Vasoconstricția rinichilor are ca rezultat scăderea fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară (RFG) în câteva ore de la administrarea CNI, ceea ce duce la reducerea excreției de sodiu. [1] Aceste modificări se pot inversa dacă tratamentul este întrerupt sau dacă doza este redusă. Administrarea susținută a CNI are ca rezultat modificări vasculare și interstițiale care în cele din urmă devin ireversibile.

Consecința hemodinamică primară a CNI este o creștere a rezistenței vasculare sistemice cauzată de vasoconstricția larg răspândită. Inhibitorii calcineurinei activează sistemul renină-angiotensină printr-un efect direct asupra celulelor jux taglomerulare și indirect prin vasoconstricție renală, cu activitate de renina intrarenală ridicată, dar cu niveluri circulante sistemice scăzute. Ciclosporina mărește efectele vasoconstrictoare ale angiotensinei II. Dezechilibrul indus de CNI în compușii circulanți vasoconstrictor (endotelină și tromboxan) și vasodilatori (prostaciclină și oxid nitric) are ca rezultat o vasodilatație afectată. [15] Este probabil ca CNI-urile să modifice funcția endoteliului prin schimbarea echilibrului relativ al căilor vasoconstrictive și vasodilatatoare. Agravarea directă a hipertensiunii arteriale de către CNI a fost confirmată de reducerea TA care apare odată cu conversia ulterioară la un regim imunosupresor non-CNI. Acest lucru se întâmplă în ciuda disfuncției renale la fel de severe la pacienții a căror hipertensiune arterială se ameliorează.

Azatioprina și micofenolatul de mofetil nu au fost asociate cu hipertensiunea arterială. Efectele sirolimusului asupra tensiunii arteriale sunt mai puțin clare, dar rapoartele privind scăderea tensiunii arteriale cu conversia de la ciclosporină la sirolimus susțin fie mai puține efecte hipertensive, fie deloc. [16] Imunosupresia pe bază de belatacept este asociată cu RFG mai mare și păstrarea funcției renale. După cum s-a raportat din extensia pe termen lung a studiului Belatacept Evaluation of Nefroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT), hipertensiunea arterială este încă prezentă la majoritatea pacienților, deși au fost necesari mai puțini agenți pentru a atinge obiectivele TA și nivelurile raportate ale TA au fost mai scăzute cu Belatacept decât la subiecții de control tratați cu ciclosporină. [17]

Glucocorticoizii pot provoca sau agrava hipertensiunea arterială, chiar și în absența unui efect mineralocorticoid și pot explica până la 15% din hipertensiunea posttransplant. La dozele mai mari utilizate devreme după transplant, apare o oarecare activare a receptorilor mineralocorticoizi, manifestată prin risipire de potasiu, în special cu aportul mare de sodiu. Efectele glucocorticoidelor includ creșterea debitului cardiac și

răspunsuri presoare îmbunătățite la epinefrină, angiotensină II și alți stimuli de presiune. Rolul corticosteroizilor în hipertensiunea indusă de CNI este complex. Deși glucocorticoizii singuri au rareori efecte majore asupra TA la subiecții normali, corticosteroizii administrați în doze imunosupresoare la pacienții cu insuficiență renală cresc frecvent TA și agravează hipertensiunea arterială. Prin urmare, este probabil ca atât CNI, corticosteroizii, cât și combinația lor să fie elemente majore în prevalența și severitatea hipertensiunii posttransplant.

Factori de alogrefă renală

Alterările tensiunii arteriale pot oferi indicii pentru respingerea acută subclinică, hipoperfuzie sau nefropatie cronică de alogrefă. Cauzele hipertensiunii posttransplant apar în cursul primelor 3 luni după transplant, în general, diferă de cele care provoacă hipertensiune arterială tardivă sau persistentă (Caseta 34.1) . Această distincție este utilă atunci când se analizează cauzele posibile și se alege tratamentul adecvat. Complicațiile transplantului , cum ar fi respingerea, leziunea de conservare a organelor și transplantul RAS pot afecta funcția renală și pot agrava hipertensiunea . Hipertensiunea arterială severă în perioada postoperatorie timpurie este mai frecventă la cei cu hipertensiune arterială severă înainte de transplant, la afro-americani și la pacienții cu funcția grefă întârziată. Mediatorii primari includ - hipervolemie, doze mari de CNI și glucocorticoizi, retragerea - medicamentelor antihipertensive preoperatorii și durerea postoperatorie. Dincolo de primele 3 luni, hipertensiunea arterială poate fi asociată cu variabilele donatorului, deoarece vârsta donatorului și hipertensiunea donatorului sunt puternic asociate cu funcția grefei. O alogrefă renală care funcționează bine se îmbunătățește frecvent și poate chiar normaliza TA la primitor.

Hipertensiunea arterială după transplant este atât un semn al bolii renale, cât și o cauză a disfuncției renale. Pacienții cu transplant renal cu funcție renală scăzută (clearance-ul creatininei <60 ml/min) în primul an sunt mai susceptibili de a dezvolta

CASETA 34.1 Cauzele hipertensiunii posttransplant

În primele 3 luni
- Hipertensiunea pretransplant
- rasă/etnie afro-americană
- Disfuncția alogrefei renale
- Obstrucție a fluxului renal
- Hipervolemie
- Inhibitori ai calcineurinei în doze mari
- Corticosteroizi în doze mari
- Durerea postoperatorie
- Întreruperea medicamentelor antihipertensive înainte de transplant

În timpul îngrijirii pe termen lung
- Variabile donatoare
  - Vârsta crescută a donatorului
  - donator afro-american
  - Donator hipertensiv
- Variabilele destinatarului
  - Vârsta mai înaintată
  - rasă/etnie afro-americană
  - Genul masculin
  - Obezitatea
  - Diabet zaharat
  - Hipertensiune arterială pretransplant
  - Boala de rinichi nativ
- Disfuncția alogrefei renale
- Boală renală primară recurentă
- Medicamente imunosupresoare
  - Inhibitori ai calcineurinei
  - Corticosteroizi
- Transplant stenoza arterei renale

hipertensiunea posttransplant. [18] Alternativ, hipertensiunea arterială este asociată cu o supraviețuire redusă a alogrefei renale, independent de funcția renală. [5] Într-o serie retrospectivă de 1600 de primitori de transplant renal, pentru fiecare creștere cu 10 mm Hg a TA sistolică, riscul de pierdere a alogrefei a crescut cu 12% până la 15%. [7] Agravarea hipertensiunii arteriale sugerează o patologie acută sau cronică a grefei care altfel ar putea fi silențioasă din punct de vedere clinic. Este posibil ca hipertensiunea arterială să se agraveze odată cu scăderea funcției alogrefei și poate fi deosebit de severă la cei cu glomerulopatie cronică de transplant sau glomeruloscleroza segmentară focală care se dezvoltă târziu după transplant.

Transplantul RAS se poate prezenta ca hipertensiune de novo sau agravare sau o scădere a funcției renale precipitată de tratamentul BP , în special cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau a blocanților receptorilor angiotensinei (BRA). Deși se poate manifesta în orice moment, cel mai frecvent este diagnosticat între 3 luni și 2 ani după transplant. [19] Stenoza anastomotică este mai probabilă la primitorii de rinichi de donatori decedați la copii, în legătură cu vase donatoare mai mici, și la primitorii de rinichi de donatori vii, în legătură cu natura tehnicii anastomotice fără utilizarea unui plasture aortic donator. Factorii de risc includ vârsta mai în vârstă a primitorului, sexul masculin, fumatul și diabetul preexistent. Stenoza arterei iliace este probabil ca rezultat al bolii aterosclerotice și poate fi asociată cu alte simptome ale bolii vasculare periferice. O stenoză critică a arterei iliace poate prezenta caracteristici clasice ale hipertensiunii renovasculare, inclusiv congestie circulatorie bruscă sau edem pulmonar rapid. Stenoza arterei alogrefei poate rezulta din boala aterosclerotică de origine donator sau, mai des, stenoza progresivă la locul anastomotic chirurgical.

CARACTERISTICI CLINICE

Multe caracteristici ale hipertensiunii posttransplant sunt similare cu cele ale populației generale cu hipertensiune arterială, inclusiv prevalență mai mare la afro-americani, bărbați și cei cu greutate sau indice de masă corporală mai mare. Pacienții cu diabet zaharat preexistent sunt mai susceptibili de a fi hipertensivi, cu hipertensiune arterială sistolica în principal și presiuni crescute ale pulsului. [20] Studiile efectuate la populațiile fără transplant implică rigidizarea arterială ca cauză a acestui model, care este asociat cu un risc CV mai mare.

Hipertensiunea arterială care se dezvoltă după transplantul de organ este caracterizată printr-un ritm circadian TA anormal (Fig. 34.1) , cu absența sau inversarea scăderii nocturne de 10% până la 20% observată frecvent la subiecții normali și la cei cu hipertensiune arterială primară. Amploarea acestei căderi este adesea tocită după transplant, iar unii pacienți dezvoltă o creștere paradoxală, cu cele mai mari presiuni în timpul nopții. În cazul fără transplant, pierderea scăderii nocturne a TA este asociată cu afectarea accelerată a organului țintă, inclusiv hipertrofia ventriculară stângă (LVH), accident vascular cerebral lacunar și microalbuminurie . În mod similar, creșterile nocturne ale TA pot predispune primitorii de transplant la leziuni ale alogrefei renale [2,21] și complicații aterosclerotice accelerate. Acest fenomen este cel mai bine documentat folosind monitorizarea ambulatorie a TA peste noapte (ABPM). Inversarea circadiană a fost observată în urma transplantului de inimă, ficat și rinichi, cel mai frecvent în primul an. Studiile în serie sugerează că unii pacienți își vor recăpăta modele circadiene ale TA mai normale în primul an după transplant. Într-un studiu pe 241 de primitori de transplant renal la un interval median de 14 săptămâni ABPM până la transplant, variația anormală diurnă sistolice s-a corelat pozitiv cu vârsta, creatinina serică și nivelul minim de ciclosporină din sânge și negativ cu RFG și intervalul de timp de la transplant. [22] În această serie, 21% dintre pacienți aveau hipertensiune arterială nocturnă izolată cu presiuni normale în timpul zilei. Doar vârsta și RFG au fost predictori independenți ai variației

diurnale sistolice anormale .

EVALUARE

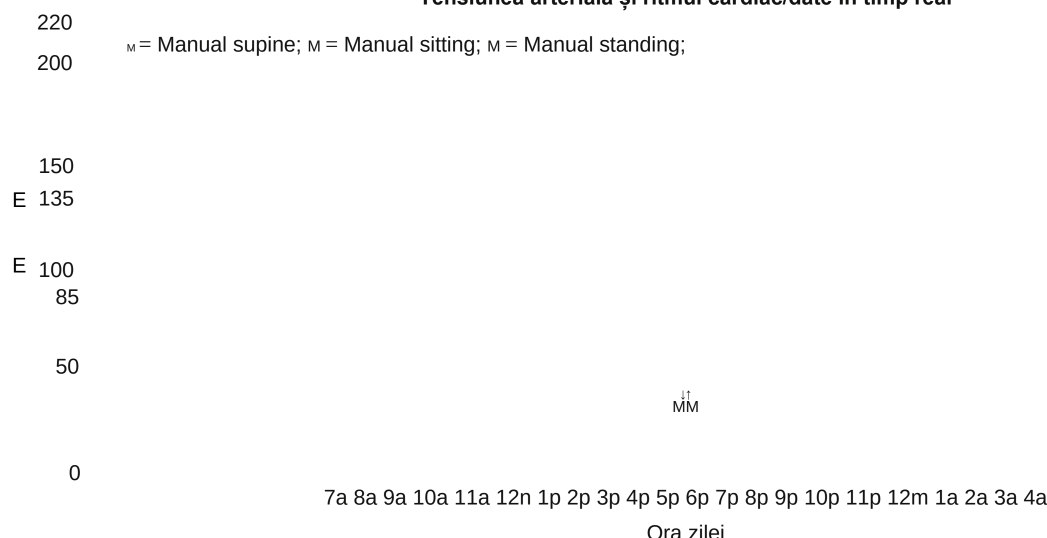
Diagnosticul de hipertensiune arterială la primitorii de transplant urmează criteriile publicate în ghidurile naționale, în prezent de la Comitetul Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC 7). [23] TA ar trebui măsurată la fiecare vizită la clinică și ar trebui încurajată automăsurarea la domiciliu. Măsurătorile crescute ale TA la birou ar trebui verificate prin măsurători standardizate de asistente medicale sau dispozitive în serie, ABPM sau automăsurări la domiciliu. În ultimii ani, recunoașterea din ce în ce mai mare a importanței nivelurilor NOc turnal BP și a prezenței hipertensiunii de blană albă și mascată la primitorii de transplant a condus la o utilizare mai mare a măsurătorilor în afara cabinetului, în special ABPM.

Funcția renală trebuie urmărită îndeaproape, deoarece o scădere a RFG poate indica respingere sau compromis hemodinamic. O biopsie de alogrefă renală oferă adesea informații utile din punct de vedere clinic, inclusiv prezența rejetului acut subclinic, a glomerulopatiilor recidivante sau de novo, a toxicității CNI, a infecțiilor virale sau a altor modificări patologice care necesită modificări ale tratamentului. Transplantul RAS poate fi dificil de diagnosticat. [19] Bătăile sistolice joase sunt frecvente peste locul anastomotic chirurgical fără stenoză; chiar și bătăi sistolico-diastolice pot apărea ca urmare a fistulelor arteriovenoase cauzate de biopsia alogrefei. Mai multe serii de ecografii Doppler raportează rate de prevalență a stenozei arteriale de 9% până la 12%, dar tehnica necesită expertiza operatorului din cauza variabilității unghiurilor necesare pentru vizualizarea arterei renale transplantate. [24] S-a raportat că angiografia prin rezonanță magnetică oferă o proporție mare de rezultate fals pozitive, deși vizualizarea este superioară. Tratamentul prin reparare endovasculară cu angioplastie sau stentare poate asigura recuperarea fluxului sanguin cu îmbunătățirea sau stabilizarea funcției renale. [25] Restenoza este frecventă și poate necesita corectarea chirurgicală a segmentului stenotic.

TRATAMENT

Obiectivele de tratament pentru hipertensiunea posttransplant sunt - teoretice, bazate pe date limitate ale studiilor și modelate după obiectivele recomandate pentru populația generală și în special cele concepute pentru pacienții cu boală cronică de rinichi. [26] Unele ghiduri de transplant continuă să sfătuiască niveluri țintă de TA mai mici de 130/80 mm Hg, în special pentru subpopulațiile cu risc ridicat, inclusiv cei cu diabet zaharat sau boală renală proteinurică. [23,27] În primele zile după transplant, perfuzia renală este critică, iar tensiunea arterială poate fi menținută peste obiectivele ideale pentru a asigura un flux sanguin optim. În primele câteva săptămâni după transplant, modificările rapide ale imunosupresiei, modificările de volum și modificările funcției renale necesită o monitorizare atentă a creatininei serice ca marker al funcției renale. Modificările rapide concomitente ale tratamentului antihipertensiv pot afecta concentrațiile serice ale creatininei și pot implica agenții antihipertensivi drept cauza pierderii funcției renale, ducând la reduceri ale dozei și un control inadecvat pe termen lung. Astfel, devreme după transplant, TA trebuie scăzută treptat până la mai puțin de 150/90 mm Hg, cu intensificarea terapiei ulterior. La o lună după transplant, țintele trebuie strânse la mai puțin de 140/90 mm Hg, deoarece țintele de imunosupresie sunt reduse, inclusiv doza de corticosteroizi pentru cei menținuți pe termen lung pe corticosteroizi. Dincolo de primele 3 luni, dovezile tot mai mari susțin eforturi mai agresive pentru a atinge ținte mai mici de TA pentru a preveni progresia bolii CV și leziunile de alogrefă renală. Aceste ținte sunt în prezent în evoluție pentru populația generală și CKD, legate de rezultatele studiilor recente care indică rezultate mai bune cu ținte de până la 120 mm Hg sistolică. [28] Nu este sigur dacă aceleași ținte sunt optime pentru primitorii de transplant, deoarece acești pacienți nu au fost incluși în studii. Pacienților ar trebui să li se furnizeze valorile actuale ale TA, împreună cu obiectivele specifice ale TA.

Controlul TA după transplant poate fi dificil din mai multe motive, inclusiv polifarmacie, funcționarea afectată a grefei , vârsta înaintată și comorbiditățile. Inerția clinică, definită ca eșecul de a iniția sau intensifica terapia atunci când este justificat, este din ce în ce mai recunoscută în populația generală, dar apare și în cadrul transplantului. [29] Utilizarea unui dispozitiv automat (de exemplu, BPTRU, Conquitlam, British Columbia, Canada, Omron Healthcare, Lake Forest, Illinois) și ABPM oferă măsurători repetate, standardizate, care reflectă mai îndeaproape citirile din afara cabinetului și, prin urmare, reduc incertitudinea de măsurare pentru furnizor și asigură pacientul că trebuie făcute modificări. Utilizarea măsurătorilor la domiciliu oferă un feedback esențial pentru primitorii de transplant, iar obiectivele clare facilitează o comunicare îmbunătățită și adecvată cu furnizorii. Dacă există o discrepanță între citirile de acasă și cele automatizate de birou, verificați acuratețea monitorului de acasă și tehnica de măsurare a pacientului.



SMOCHIN. 34.1 Exemplu de ritm circadian inversat al tensiunii arteriale (TA) după transplant de rinichi. Amploarea scăderii normale a TA nocturnă poate fi tocită, iar unii pacienți dezvoltă o creștere paradoxală a TA, cu cele mai mari presiuni în timpul nopții. Aceasta este uneori asociată cu nicturie, dureri de cap și tulburări de somn.

Terapie nonfarmacologică

Deși eficacitatea nu a fost demonstrată la populația cu transplant renal, modificarea stilului de viață a demonstrat valoarea pentru scăderea TA la hipertensivii primari, la pacienții cu boală renală cronică (IRC) și la populațiile vârstnice. Aceste intervenții nu sunt, în general, dăunătoare și pot oferi alte beneficii pentru sănătate; prin urmare, acestea ar trebui recomandate și primitorilor de transplant. Ca și în populația generală, obezitatea este din ce în ce mai frecventă, majoritatea primitorilor crescând în greutate după transplant. Creșterea în greutate este adesea asociată cu agravarea hipertensiunii arteriale și chiar și o scădere modestă în greutate poate produce reduceri măsurabile ale TA.

Creșterea volumului plasmatic apare de obicei ca răspuns compensator la terapia antihipertensivă și se poate manifesta ca retenție de lichide (creștere în greutate, edem) sau un răspuns slab la medicamente antihipertensive crescute. Aportul ridicat de sodiu și obezitatea contribuie la creșterea volumului plasmatic. Prin urmare, restricția de sodiu sporește eficacitatea antihipertensivă a majorității medicamentelor BP și va minimiza pierderea de potasiu indusă de diuretice. Deoarece primitorii de transplant renal sunt mai sensibili la poliurie și hipovolemie în primele luni după transplant, restricția extremă a sodiului trebuie evitată. Pentru managementul cronic, aportul limitat de sodiu poate fi un tratament auxiliar eficient. [30] Exercițiul fizic regulat scade TA în primul rând prin facilitarea pierderii în greutate. Utilizarea abordărilor dietetice pentru stoparea hipertensiunii (DASH) [31] dieta poate aduce beneficii pacienților cu transplant, dar trebuie introdusă cu prudență, având în vedere că accentul ei pe alimentele pe bază de legume poate agrava hiperkaliemia la pacienții cărora li se administrează CNI.

Terapie farmacologică

Concepte generale

Majoritatea principiilor de tratament relevante pentru tratarea hipertensiunii primare se aplică și primitorilor de transplant. Tratamentul poate necesita doi sau mai mulți agenți antihipertensivi pentru a atinge țintele de TA recomandate.

Beneficiarii de transplant sunt expuși la regimuri complexe de medicamente, cu un potențial ridicat de interacțiuni medicamentoase grave. O atenție deosebită trebuie acordată selecției blocanților canalelor de calciu (CCB) metabolizați prin căile citocromului P450, deoarece efectele lor de îmbunătățire sau tocire a metabolismului CNI pot induce modificări majore ale nivelurilor CNI și pot declanșa respingerea sau toxicitatea medicamentului. Beneficiarii de transplant pot dezvolta reacții adverse unice și au o incidență mai mare a efectelor secundare cunoscute care apar mai rar la alte populații de pacienți cu hipertensiune arterială. Agenții antihipertensivi pot afecta funcția rinichilor, iar modificarea agentului și a dozelor trebuie introduse treptat și necesită o monitorizare atentă.

În lipsa datelor prospective care testează eficacitatea și siguranța fiecărui agent la primitorii de transplant, recomandările de tratament se bazează pe experiența clinică. [32] Avantajele și dezavantajele agenților specifici și recomandările pentru setarea transplantului sunt enumerate în Tabelul 34.1 . Mai multe principii merită accentuate. Alegerea agentului antihipertensiv trebuie să țină cont de RFG redus și de vasoconstricție renală prezente universal. Nivelurile de acid uric sunt crescute, uneori profund. Inhibitorii calcineurinei inhibă parțial excreția renală de potasiu și ioni de hidrogen, predispunând pacienții

TABLE 34.1 Drug Treatment of Posttransplant Hypertension

AGENT CLASS	ADVANTAGES OR INDICATIONS FOR TRANSPLANT RECIPIENTS	DISADVANTAGES OR ADVERSE EFFECTS FOR TRANSPLANT RECIPIENTS	RECOMMENDATIONS FOR USE
Beta-blockers	Cardiac protection, myocardial infarction prophylaxis, prevent reflex tachycardia with vasodilator agents	Negative cardiac inotropic and chronotropic effects, bronchospasm, hyperglycemia, fatigue	Favored in perioperative and early posttransplant period, minimal impact on renal function. Combination alpha-blockers and beta-blocking agents preferred for their increased potency and minimal drug interactions but may cause orthostatic hypotension
Calcium channel blockers	Vasodilatory effects of dihydropyridine CCBs directly counter the vasoconstrictive effects of CNIs	*Dihydropyridines:* Edema, palpitations, headache, flushing, failure to lower proteinuria; *Nondihydropyridines:* Negative cardiac inotropic and chronotropic effects, constipation, drug interactions with CNIs	Use extended-release preparations. Dihydropyridines have minimal effects on CNI levels except nicardipine. Nondihydropyridines increase CNI levels, particularly cyclosporine.
ACE inhibitors	Slow loss of renal function especially if proteinuria is present, prevent diabetes, reduce cardiovascular risk in nontransplant settings	Cough, angioedema, anemia, hyperkalemia, azotemia	Recent prospective studies suggest lower GFR than with CCB therapy
Angiotensin receptor blockers	Slow loss of renal function especially if proteinuria is present, prevent diabetes, reduce cardiovascular risk in nontransplant settings	Anemia, hyperkalemia, azotemia	Recent prospective studies suggest lower GFR than with CCB therapy
Thiazide and thiazide-like diuretics	Potentiate effectiveness of other antihypertensive agents	Prerenal azotemia, hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, hypercalcemia, hyperglycemia, hyperuricemia	Less effective at GFR <30 mL/min
Loop diuretics	Potentiate effectiveness of other antihypertensive agents	Prerenal azotemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyperuricemia	Effective in azotemic patients, can be used in place of thiazide for patients with hyponatremia or hypercalcemia
Alpha-blockers	Useful as secondary agent	Orthostatic hypotension, urinary incontinence	Lack of trial data in transplant setting
Centrally acting sympathetic agents	Use for those unable to take beta-blocker	Dry mouth, sedation	Lack of trial data in transplant setting
Direct vasodilators	Potent agents	Edema, tachycardia	Lack of trial data in transplant setting

ACE, Angiotensin-converting enzyme; *CCB,* calcium channel blocker; *CNI,* calcineurin inhibitor; *GFR,* glomerular filtration rate.

la acidoză metabolică hiperkaliemică. Terapia diuretică este adesea evitată pentru a preveni agravarea azotemiei și hiperuricemiei. Antagoniştii aldosteronului şi alţi agenţi care economisesc potasiul trebuie utilizaţi cu prudenţă. Inhibitorii ECA și BRA, atunci când sunt utilizați singuri, pot avea o eficacitate limitată după transplant precoce și pot agrava atât hiperkaliemia, cât și acidoza.

Riscul CV ridicat și ratele evenimentelor CV în populațiile cu insuficiență renală și transplant renal susțin o atenție deosebită acordată dioprotecției auto. Beta-blocantele sunt subutilizate în populația generală cu hipertensiune arterială și în cadrul transplantului. Pentru pacienții cu boală coronariană, beta-blocarea trebuie începută preoperator pentru a reduce mortalitatea chirurgicală și apoi continuată pentru a reduce tahicardia reflexă adesea observată cu agenți vasodilatatori sau activi periferic (vasodilatatoare, dihidropiridine CCB și/sau alfa-blocante). Combinația de alfa-blocante și agenți beta-blocante sunt preferate de unii pentru potența lor crescută și interacțiunile medicamentoase minime în această situație. Oboseala, bradicardia, înrăutățirea toleranței la glucoză și bronhospasmul pot limita utilizarea și doza. Dacă hipotensiunea ortostatică devine o problemă, blocantul alfa, beta trebuie retras și înlocuit cu un blocant selectiv B1, cum ar fi metoprololul cu eliberare prelungită.

Deși există dovezi teoretice care susțin utilizarea inhibitorilor ECA sau ARB ca agenți preferați pentru terapia pe termen lung, studiile publicate care compară tratamentul inițial favorizează blocantele canalelor de calciu. Într-o analiză Cochrane, [33] S-a observat că CCB reduc pierderea grefei și mențin RFG mai mare (cu o creștere de 4 ml pe minut) cu o sugestie de vătămare potențială de la inhibitorii ECA care provoacă anemie, hiperkaliemie și RFG mai scăzut (prin o reducere de 8 ml/min). Această diferență netă în RFG în funcție de clasa de agent de 12 ml pe minut a fost persistentă în timpul tratamentului. Pe baza analizei Cochrane, CCB-urile pot fi preferabile ca agenți de primă linie pentru primitorii de transplant de rinichi. Comparativ cu placebo, CCB au redus pierderea grefei cu 25%; ei evită anemia și hiperkaliemia asociate cu inhibitorii ECA, dar nu reușesc să scadă proteinuria. Astfel, poate fi rezonabil să se utilizeze inhibitori ai sistemului renină-angiotensină pentru pacienții cu hipertensiune arterială și comorbidități suplimentare, cum ar fi diabetul, proteinuria sau insuficiența cardiacă, atâta timp cât se menține monitorizarea adecvată a potasiului și creatininei. [34]

Agenți de blocare a canalelor de calciu

Pe baza datelor disponibile, CCB sunt adesea preferate pentru hipertensiunea de transplant, în special în cadrul postoperator timpuriu. CCB-urile nondihidropiridine, verapamilul și diltia zem, sunt mai rar utilizate după transplant, din cauza efectelor asupra motilității gastrointestinale și asupra nivelurilor sanguine CNI. Efectele vasodilatatoare ale dihidropiridinei CCB contracarează direct efectele vasoconstrictoare ale CNI, dar pot produce efecte secundare semnificative, inclusiv edem periferic, cefalee și tahicardie reflexă. Edemul poate fi sever și este o cauză frecventă a întreruperii medicamentului. Nifedipina și felodipina au efecte neglijabile asupra eliminării ciclosporinei și au fost utilizate cu succes în mediile de transplant, în timp ce amlodipina are efecte minore asupra nivelurilor de ciclosporină și a fost utilizată cu rezultate bune. După cum sa menționat, primitorii care iau tratament pe bază de CCB au RFG mai mari, atât imediat, cât și la 2 ani după transplant, în comparație cu cei care utilizează alți agenți. Studiile experimentale sugerează că CCB au proprietăți imunosupresoare minore și pot reduce fibroza interstițială. Pe partea negativă, pacienții tratați cu CCB au niveluri mai ridicate de excreție urinară de proteine, ridicând îngrijorarea că, ca și în cazul non-transplant, presiunea glomerulară crescută cauzată de vasodilatația arterială și proteinuria crescută pot accelera declinul renal.

Blocante ale sistemului renină angiotensinei

Inhibitorii ECA și ARA sunt utilizați pe scară largă la pacienții cu boală cronică de rinichi pentru controlul TA și cardiace și renale.

protecție și pentru a reduce proteinuria. Devreme după transplant , pacienții sunt expuși riscului de modificări ale stării de volum, adesea cu exces de volum, unde inhibitorii RAS pot fi ineficienți pentru controlul TA. În cadrul funcției renale marginale, inhibitorii ECA și BRA cresc riscul de hiperkaliemie, [35] deja un risc care rezultă din insuficiența renală, utilizarea CNI și utilizarea obișnuită a trimetoprimului/sulfametoxazolului pentru profilaxia infecțiilor. Dincolo de primele câteva luni după transplant, pe măsură ce schimbările de volum devin mai puțin pronunțate și funcția renală este mai clar definită, inhibitorii ECA și ARA pot fi introduși în siguranță și ar fi indicați pentru pacienții cu proteinurie și cei cu risc de a dezvolta proteinurie sau boli glomerulare, cum ar fi nefropatia diabetică, deoarece scad presiunea glomerulară și excreția proteinelor.

Un studiu la beneficiari de transplant renal a comparat tratamentul cu losartan cu captopril și amlodipină, utilizând biopsii de alogrefă renală pre-studiu și poststudiu. Tratamentul cu losartan a redus nivelurile factorului de creștere transformator plasmatic beta 1 (TGF -β 1) și excreția proteinelor din urină de 24 de ore. [36] În plus, rata cicatricilor histologice a fost mai mică în grupul tratat cu losartan. Deși nu au fost dovediți, inhibitorii ECA pot încetini progresia nefropatiei cronice de alogrefă prin reducerea presiunii intraglomerulare și, prin urmare, hiperfiltrarea. Dovezile privind reducerea evenimentelor CV la pacienții netransplantați cu funcție renală normală și cei cu insuficiență renală ușoară (creatinină serică 1,4 până la 2,4 mg/dL) susțin utilizarea acestor agenți la pacientul cu transplant renal. [37] Un studiu prospectiv randomizat cu candesartan sau placebo plus terapie suplimentară la 700 de primitori de plante renale transplant a fost oprit devreme (urmărire medie, 19 până la 21 de luni), deoarece rata evenimentelor primare a fost mai mică decât cea așteptată în ambele brațe de studiu, rezultând prea puține evenimente pentru a permite concluziile asupra efectelor tratamentului ARB. [38] TA de intrare a fost relativ scăzută (medie, 137/84 mm Hg) cu includerea subiecților normo-tensivi. De notat, primitorii de transplant renal în decurs de 1 până la 10 ani de la transplant au obținut un control mai bun al TA cu excreție redusă de proteine și cu creșteri mici ale creatininei și potasiului seric în timpul tratamentului ARB. Într-un studiu mic de monoterapie cu lisinopril versus placebo pentru primitorii de transplant renal cu HVS persistentă după transplant , a fost detectată o regresie mai mare a HVS în grupul tratat cu lisinopril, fără diferențe în TA obținută. [39] Cu toate acestea, acest beneficiu a fost observat numai la primitori tratați cu ciclosporină, sugerând o interacțiune între lisinopril și ciclosporină mai degrabă decât un mecanism hemodinamic. Un studiu de cohortă retrospectiv mare de 2031 de primitori de transplant renal austriac a comparat supraviețuirea pacientului și a grefei pentru pacienții cărora li s-a administrat sau nu inhibitori ECA sau terapie ARB. [40] Rapoartele de risc pentru supraviețuirea pacientului (0,57) și supraviețuirea alogrefei (0,55) au fost îmbunătățite semnificativ pentru utilizatorii de inhibitori ECA/ARAB comparativ cu cei care nu utilizează. Mai multe studii indică faptul că inhibitorii ECA pot fi utilizați în siguranță, în special atunci când sunt combinați cu diuretice. [41]

Beneficiile inhibitorilor ECA și ale ARA pentru protecția renală și CV trebuie echilibrate cu două dezavantaje majore: anemia și reducerile acute ale funcției grefei. Inhibitorii ECA sau ARA la primitorii de transplant renal vor determina o scădere previzibilă a hemoglobinei de 1,0 până la 1,5 g/dL. Deși acest efect secundar a fost utilizat pentru a trata eritrocitoza posttransplant, poate necesita tratament cu agenți de stimulare a eritrocitelor la unii pacienți. Inhibitorii ECA și BRA pot precipita insuficiența renală acută funcțională la pacienții cu flux arterial marginal la alogrefă, similar cu imaginea observată clinic la pacienții cu RAS bilateral renal nativ. Un model similar poate rezulta din boala vaselor mici. Factorii de risc includ creatinina serică inițială mai mare, doze sau niveluri mai mari de CNI și niveluri mai ridicate ale reninei plasmatice. Inhibitorii ECA sau ARA trebuie inițiați la doze foarte mici, cu o monitorizare atentă a potasiului seric și a creatininei în primele câteva săptămâni, urmate de titrarea lentă a dozei.

Diuretice

Diureticele sunt în mod obișnuit reținute după transplant, din cauza preocupărilor că ar putea afecta funcția renală. Diureticele contracarează efectele de reținere a sodiului ale corticosteidelor , CNI, beta-blocante, inhibitori ECA și ARA, permițând rinichilor să mențină echilibrul de sodiu la niveluri mai scăzute ale TA. Controlul expansiunii de volum îmbunătățește răspunsul TA la alți agenți. La pacientul cu insuficiență renală și retenție de sodiu și volum, diureticele de ansă sunt adesea necesare pentru a atinge țintele mai mici ale TA. Dezavantajele terapiei diuretice se centrează pe creșterea așteptată a creatininei serice asociată cu utilizarea lor. Acest lucru este mai probabil la pacienții cu flux sanguin renal compromis, inclusiv boala vaselor mici asociată cu disfuncția alogrefei sau în cazul volumului intravascular contractat. Majoritatea diureticelor tiazidice sunt ineficiente la RFG mai mici de 30 ml/min și, în această situație, trebuie luat în considerare un diuretic de ansă precum furosemidul, bumetanida sau torsemidul.

Opțiuni suplimentare de tratament

Deși există puține date din studiile controlate, alți agenți pot fi utilizați pentru a trata hipertensiunea posttransplant. Alfa-blocantele periferice pot fi utilizați ca agenți de linia a doua. Deși acești agenți pot îmbunătăți fluxul vezicii urinare la bărbați, femeile pot dezvolta incontinență urinară. Monitorizați modificările pronunțate ale TA posturale, în special la cei cu disfuncție automată. Agenții simpaticoli cu acțiune centrală sunt rezervați pentru tratamentul de linia a treia sau a patra din cauza efectelor secundare mai pronunțate. Clonidina este eficientă sub formă de plasture sau oral, dar utilizarea sa este limitată de oboseală și gură uscată. Acești agenți măresc retenția de sodiu și pot necesita terapie diuretică pentru a-și menține efectul de scădere a TA. Vasodilatorii directi sunt foarte eficienți, dar trebuie utilizați în asociere cu diuretice și fie beta-blocante, fie agenți simpatolitici centrali pentru a contracara edemul și, respectiv, tahicardia reflexă.

Modificarea regimului imunosupresor

Modificările regimului imunosupresor pot oferi beneficii substanțiale controlului TA. Trecerea de la ciclosporină la tacrolimus sau de la un CNI la sirolimus poate scădea efectiv TA și simplifica managementul. Suprimarea imunologică trebuie menținută ca primă prioritate atunci când modificările imunodepresiei sunt luate în considerare în primul rând pentru beneficiul TA. Deși nu s-a demonstrat că întreruperea corticosteroizilor îmbunătățește TA, [42] tendințele actuale de imunosupresie fără steroizi pot fi benefice pentru pacienții rezistenți.

Nefrectomie nativă

Pentru pacienții cu hipertensiune arterială severă înainte de transplant, TA poate rămâne rezistentă, chiar și în cadrul unei alogrefe funcționale. Nefrectomia renală nativă a fost utilizată cu succes pentru a reduce severitatea hipertensiunii arteriale în anumite cazuri. De la apariția blocării farmacologice a sistemului renină-angiotensină, această procedură este neobișnuită, deși interesul a crescut odată cu disponibilitatea tehnicilor de nefrectomie laparoscopică . Rapoartele de tensiune arterială mai scăzută la primitorii de transplant care suferă de nefrectomie bilaterală înainte de transplant susțin rolul bolii renale native în menținerea hipertensiunii posttransplant. În special în cadrul unei alogrefe care funcționează bine, îndepărtarea rinichilor nativi atrofici și/sau infarctați oferă o îmbunătățire potențială a controlului TA și necesitatea de mai puține medicamente pentru cei cu risc chirurgical scăzut.

REZUMAT

Hipertensiunea arterială apare frecvent în timpul imunosupresiei bazate pe CNI în cadrul transplantului. Mecanismele de bază

reactivitatea vasculară alterată și vasoconstricția sistemică și renală au ca rezultat o filtrare glomerulară afectată și retenție de sodiu, amplificată de efectele corticosteroizilor. Hipertensiunea arterială după transplant reprezintă un factor de risc major pentru boala CV și afectează funcția pe termen lung a alogrefei. Managementul acestei boli poate fi dificil și necesită atenție la interacțiunile medicament-medicament și la efectele terapiei antihipertensive asupra funcției native sau renale ale alogrefei . Terapia ar trebui să includă modalități nonfarmacologice și farmacologice. Nivelurile țintă ale TA ar trebui să recunoască riscurile CV și renale crescute ale acestor pacienți. Este nevoie de studii controlate randomizate suplimentare pentru a determina obiectivele optime ale tratamentului BP pentru beneficiarii de transplant de rinichi, efectul proteinuriei reduse asupra progresiei IRC la primitorii de transplant renal și efectele pe termen lung ale inhibitorilor ECA sau BRA asupra supraviețuirii pacientului și supraviețuirii grefei. Terapia cu inhibitori ai ECA/ARA poate fi o componentă importantă a terapiei hipertensiunii cronice după transplant, dar nu a fost încă dovedită într-un studiu prospectiv și rămân probleme de siguranță.

Referințe

1. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence , pathogenesis and management. *Siguranța medicamentelor* . 1999;20:437-449.
2. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Asocierea hipertensiunii arteriale cu afectarea organelor țintă renale la receptorii de transplant renal: rolul predictiv al monitorizării ambulatorie a tensiunii arteriale. *Transplantul* . 2009;87:1864-1869.
3. Magee CC, Pascual M. Actualizare în transplantul renal. *Arch Int Med* . 2004;164:1373-1388.
4. Hart A, Smith JM, MA S, et al. Raport anual de date OPTN/SRTR 2014: rinichi. *Am J Transplant* . 2016;16(Suppl 2):11-46.
5. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategii de îmbunătățire a rezultatelor pe termen lung după transplantul renal. *N Engl J Med* . 2002;346:580-590.
6. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, Fa K, Bloom RD. Tensiunea arterială și supraviețuirea alogrefelor renale de la donatori vii. *J Am Soc Nephrol* . 2004;15:187-193.
7. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hipertensiune arterială după transplant de rinichi. *Am J Rinichi Dis* . 2004;43:1071-1081.
8. Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, et al. Tensiunea arterială crescută prezice riscul de respingere acut la primitorii de alogrefă renală. *Rinichi Int* . 2001;59:1158-1164.
9. Opelz G, Döhler B. Studiu de transplant de colaborare. Rezultate îmbunătățite pe termen lung după transplantul renal asociat cu controlul tensiunii arteriale. *Am J Transplant* . 2005;5:2725-2731.
10. Hillebrand U, Suwelack BM, Loley K, et al. Tensiunea arterială, tratamentul antihipertensiv și supraviețuirea grefei la pacienții cu transplant de rinichi. *Transplant Int* . 2009;22:1073-1080.
11. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, et al. Rolul dozei de steroizi în hipertensiunea arterială precoce după transplantul hepatic cu tacrolimus (FK506) și ciclosporină. *Transplantul* . 1996;62:1588-1592.
12. Textor SC, Taler SJ, Schwartz L, et al. Prevalența și severitatea hipertensiunii arteriale reduse după transplantul de ficat datorită modificărilor de la ciclosporină la tacrolimus cu retragerea steroizilor. *Am J Transplant* . 2002;2(Supliment 3):197.
13. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J. Un studiu randomizat, multicentric despre evitarea steroizilor, retragerea precoce a steroizilor sau terapia cu steroizi standard la pacientii cu transplant de rinichi. *Am J Transplant* . 2008;8:307-316.
14. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. Un studiu multicentric prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care compară întreruperea precoce (7 zile) cu corticosteroizi versus terapia cu corticosteroizi pe termen lung, cu doze mici. *Ann Surg* . 2008;248:564-577.
15. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, et al. Endotelina urinară susținută și prostaciclina suprimată în hipertensiunea arterială care se dezvoltă după transplantul de ficat. *Sunt J Hyper* . 1994;7:136A.
16. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus permite retragerea precoce a ciclosporinei în transplantul renal, ceea ce duce la îmbunătățirea funcției renale și la scăderea tensiunii arteriale. *Transplantul* . 2001;72:777.
17. Rostaing L, Vincenti F, Grinyo J, et al. Expunerea pe termen lung la belatacept menține eficacitatea și siguranța la 5 ani: rezultate din extinderea pe termen lung a studiului BENEFIT. *Am J Transplant* . 2013;13:2875-2883.
18. Fernandez-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, et al. Hipertensiunea arterială și supraviețuirea pe termen lung a alogrefei renale: efectul ratei de filtrare glomerulară timpurie. *Transplant Nephrol Dial* . 2001;16(Suppl 1):105-109.
19. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* . 2004;15:134-141.
20. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Supraviețuirea pacientului după transplant renal: IV. Impactul diabetului zaharat post-transplant. *Rinichi Int* . 2002;62:1440-1446.
21. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, et al. Tensiunea arterială diurnă se modifică la un an după transplantul de rinichi: relație cu funcția alogrefei, histologie și indicele rezistiv. *J Am Soc Nephrol* . 2007;18:1607-1615.
22. Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, et al. Perspective din monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale : diagnosticul hipertensiunii arteriale și al presiunii sanguine diurne la primitorii de transplant renal . *Transplantul* . 2004;77:849-853.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2572.
24. Bruno S, Ferrari S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Ultrasonografia Doppler în stenoza arterei renale posttransplant: un instrument de încredere pentru evaluarea eficacității revascularizării? *Transplantul* . 2003;76:16-17.
25. Ruggenenti P, Mosconi L, Bruno S, et al. Stenoza arterei renale post-transplant: răspunsul hemodinamic la revascularizare. *Rinichi Int* . 2001;60:309-318.
26. Prasad GVR, Ruzicka M, Burns KD, Tobe SW, Lebel M. Hipertensiune la pacientii cu dializa si transplant renal. *Can J Cardiol* . 2009;25:309-314.
27. Boala de rinichi: Îmbunătățirea rezultatelor globale (KDIGO) Grup de lucru pentru transplant. Ghidul de practică clinică KDIGO pentru îngrijirea beneficiarilor de transplant de rinichi. *Am J Transplant* . 2009;9(Suppl 3):S1-S155.

28. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK și colab. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
29. Kiberd K, Panek R, Kiberd B. Strategii pentru a reduce inerția clinică la beneficiarii de transplant de rinichi hipertensivi. *BMC Nefrologie* . 2007;8:10.
30. Keven K, Yalçin S, Canbakan B, et al. Impactul aportului zilnic de sodiu asupra hipertensiunii posttransplant la primitorii de alogrefe renale. *Transplant Proc.* 2006;38:1323-1326.
31. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și abordările dietetice pentru a opri dieta hipertensiunii arteriale (DASH). *N Engl J Med* . 2001;344:3-10.
32. Grupul de experți EBPG privind transplantul renal. Ghidurile europene de bune practici pentru transplantul renal: secțiunea IV: managementul pe termen lung al primitorului de transplant IV: 5.2. Hipertensiune arterială. *Transplant Nephrol Dial* . 2002;17(Suppl 4):25-26.
33. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC. Tratament antihipertensiv pentru pacientii cu transplant de rinichi. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD003598.
34. Jennings DL, Taber DJ. Utilizarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron în primele opt până la douăsprezece săptămâni după transplantul renal. *Ann Pharmacother* . 2008;42:116-120.
35. Formica RN Jr., Friedman Al, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ. Un studiu randomizat care compară losartanul cu amlodipină ca terapie inițială pentru hipertensiune arterială în perioada post-transplant timpurie. *Transplant Nephrol Dial* . 2006;21:1389-1394.
36. el-Agroudy AE, Hassan NA, Foda MA, et al. Efectul blocantului receptorului de angiotensină II asupra nivelurilor plasmatice de TGF-beta 1 și fibrozei interstițiale la pacienții cu transplant de rinichi hipertensivi. *Sunt J Nephrol* . 2003;23:300-306.
37. Studiul de evaluare pentru prevenirea efectelor cardiace Investigatorii: efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat. *N Engl J Med* . 2000;342:145-153.
38. Philipp T, Martinez F, Geiger H, et al. Candesartanul imbunatateste controlul tensiunii arteriale si reduce proteinuria la pacientii cu transplant renal: rezultate de la SECRET. *Transplant Nephrol Dial* . 2010;25:967-976.
39. Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Rolla D, Cannella G. Inhibitori ACE și hipertrofie persistentă a ventriculului stâng după transplant renal: un studiu clinic randomizat. *Am J Rinichi Dis* . 2007;50:133-142.
40. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei sau terapia cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei ii tip 1 este asociată cu supraviețuirea prelungită a pacientului și a grefei după transplantul renal. *J Am Soc Nephrol* . 2006;17:889-899.
41. Andrés A, Morales E, Morales JM, et al. Eficacitatea și siguranța valsartanului, un antagonist al receptorului de angiotensină ii, în hipertensiunea arterială după transplant renal: un studiu multicentric randomizat. *Transplant Proc.* 2006;38:2419-2423.
42. Pelletier RP, Akin B, Ferguson RM. Studiu prospectiv, randomizat, de sevraj de steroizi la pacientii cu rinichi tratați cu micofenolat de mofetil și ciclosporină. *Transplant clinic* . 2006;20:10-18.

35 Obesity

Lewis Landsberg



ASOCIATIA OBEZITATII SI HIPERTENSIUNII

Obezitatea a fost numită epidemia timpului nostru, cu aproximativ 70% dintre adulții din Statele Unite fie supraponderali , fie obezi, conform Asociației Americane a Inimii (AHA) și Societății Americane de Fiziologie. [1,2] Estimările bazate pe risc sugerează că până la 65% până la 70% din hipertensiunea esențială apare în asociere cu obezitatea, deși studiile longitudinale bazate pe populație indică o cifră oarecum mai mică. [3] Cu toate acestea, este foarte clar că obezitatea este strâns asociată cu hipertensiunea arterială, cu o creștere cu 6,5 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice (TAS) pentru fiecare creștere cu 10% a greutății corporale. [3] Importanța acestei asocieri este riscul cardiovascular (CV) legat atât de obezitate, cât și de hipertensiune arterială.

Evaluarea supraponderală și a obezității

Calculul indicelui de masă corporală (IMC) este utilizat în mod obișnuit ca măsură de bază a obezității. Calculat din greutatea în kilograme împărțită la înălțimea în metri pătrați, IMC oferă o măsură convenabilă, chiar dacă imperfectă, a obezității. IMC trebuie înregistrat ca parte a fiecărei examinări fizice. Un IMC sub 25 este considerat normal, în timp ce excesul de greutate este indicat de un IMC de 25 până la 30, iar obezitatea de un IMC de peste 30. Distribuția grăsimii corporale joacă, de asemenea, un rol critic în riscul CV impus de obezitate.

Distribuția grăsimii corporale

Deoarece forma de obezitate superioară a corpului sau abdominală este fenotipul asociat cu un risc CV crescut, în comparație cu forma inferioară a corpului sau a fesiei, evaluarea acestei variabile ar trebui făcută pentru fiecare individ obez sau supraponderal. O măsurătoare surogat convenabilă pentru distribuția grăsimii corporale este circumferința abdominală. Peste 40 inchi (102 centimetri) la bărbați și peste 35 inci (88 centimetri) la femei înseamnă forma de obezitate a corpului superior. Raportul dintre talie și șold (W/H) a fost, de asemenea, utilizat pentru a identifica forma abdominală a obezității superioare a corpului, dar este mai greoaie și mai complicată prin localizarea locurilor potrivite pe trunchi pentru a face măsurători . W/H peste 1 la bărbați și peste 0,85 la femei indică fenotipul superior al corpului. S-a demonstrat recent că chiar și pacienții cu un IMC normal au risc cardiovascular crescut atunci când circumferința abdominală - este crescută. [4] La pacienții cu brațe obeze, trebuie folosită o manșetă mare pentru a evita artefactul rezultat din utilizarea unei manșete prea mici.

FIZIOLOGIA HIPERTENSIUNII LEGATE DE OBEZITATE

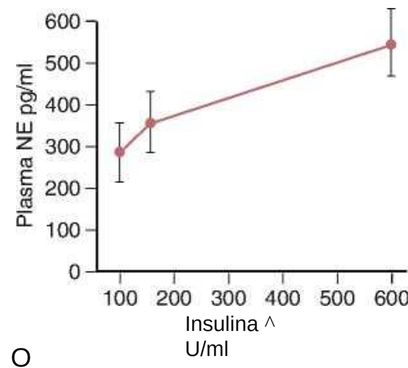
Înțelegerea mecanismelor asociate cu hipertensiunea arterială legată de obezitate oferă rațiunea terapiei adecvate.

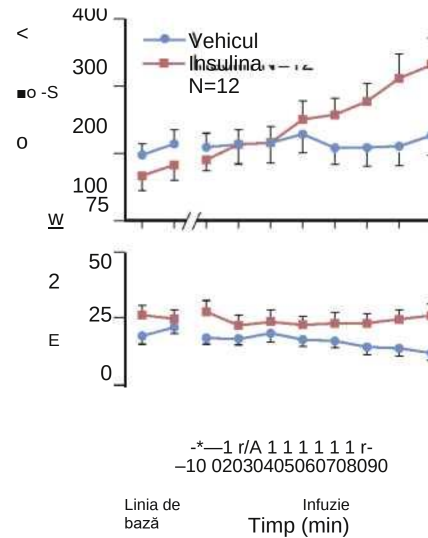
Repere istorice

Deși asocierea obezității cu hipertensiunea arterială a fost recunoscută încă de la măsurarea tensiunii arteriale în populații la începutul anilor 1900, mecanismele de bază care leagă tensiunea arterială (TA) și greutatea corporală nu au fost înțelese până la sfârșitul anilor 1980. Legătura dintre TA și obezitate a fost întărită de Framingham Heart Study în anii 1960 cu demonstrația prospectivă că greutatea corporală și creșterea în greutate au prezis dezvoltarea hipertensiunii. De asemenea, a devenit clar, comparând subiecții obezi normotensivi cu obezi hipertensivi, că atribuții banale precum artefactul manșetei, aportul crescut de sare, volumul plasmatic crescut și factorii hemodinamici legați de debitul cardiac nu puteau explica rezistența periferică crescută observată la hipertensivii obezi.

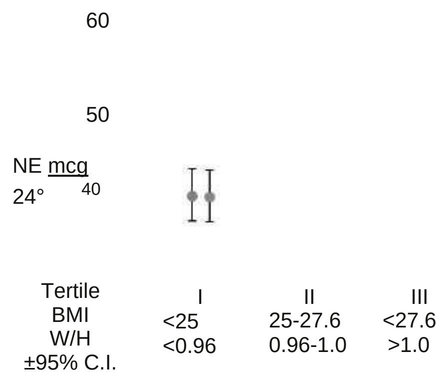
Fiziopatologia a fost în cele din urmă clarificată printr-o serie de observații și studii, după cum urmează:

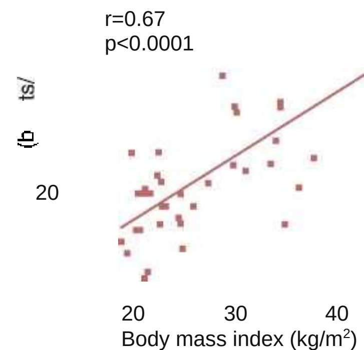
1. **Impactul distribuției grăsimii corporale:** clinicianul francez Jean Vague a remarcat în anii 1940 și 1950 că fenomenul de obezitate a influențat complicațiile CV și metabolice ale obezității. Aceste complicații s-au urmărit cu forma de obezitate abdominală superioară a corpului, pe care el a numit-o „android", mai degrabă decât forma femurală fesieră a corpului inferior, la care a numit-o „gineoid". [5] Puțin remarcate până în anii 1980, observațiile lui Vague au fost puternic întărite de studii epidemiologice la scară largă din Scandinavia care au demonstrat în mod convingător că raportul dintre talie și șold, un surogat pentru fenotipul superior al corpului , a prezis riscul CV (infarct miocardic, hipertensiune arterială), diabet de tip 2 și mortalitate generală. [6-8]
2. **Rolul insulinei:** În același timp, atât studiile epidemiologice, cât și clinice au demonstrat că rezistența la insulină, hiperinsulinemia și diabetul de tip 2 au urmărit și fenotipul superior al corpului. [9,10] Insulina a apărut astfel ca un factor de risc valid pentru CV în general și hipertensiune în particular. [11,12] Insulina influențează TA prin stimularea sistemului nervos simpatic (SNS), așa cum se arată în Fig. 35.1 [13,14] și prin creșterea reabsorbției renale a sodiului.
3. **Rolul SNS:** Spre deosebire de credințele larg răspândite la acea vreme, activitatea SNS s-a dovedit a fi crescută la obezi la începutul anilor 1990 [15-17] (Fig. 35.2). Stimularea SNS mărește producția car diac, rezistența periferică și, mai important, reabsorbția renală de sodiu.
4. **Rolul leptinei:** Leptina, produsul polipeptidic al genei *ob/ob* , este sintetizată în țesutul adipos alb; nivelurile sunt mai mari la obezi, reflectând masa de grăsime a individului . Acționând la nivelul sistemului nervos central, leptina suprimă pofta de mâncare și stimulează SNS (Fig. 35.3) . [18]
5. **Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS):** Pe lângă stimularea eliberării de renina de către SNS, a devenit clar că țesutul adipos sintetizează toate componentele RAAS, inclusiv aldosteronul. [19] Hipertensiunea arterială legată de obezitate este asociată cu niveluri crescute de angiotensină II și aldosteron. Nivelurile ridicate circulante de acizi grași liberi în obezitate pot contribui, de asemenea, la



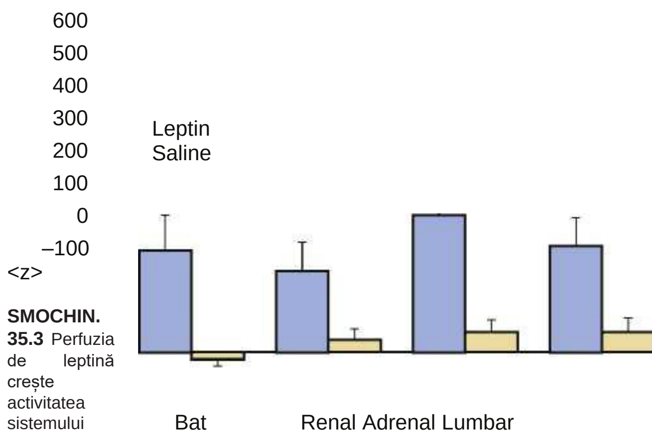


SMOCHIN. 35.1 Insulina stimulează sistemul nervos simpatic (SNS). A, Nivelurile plasmatice de NE cresc în timpul clampului hiperinsulinemic euglicemic prezentat aici la nouă bărbați tineri slăbiți normotensi. Indicii cardiovasculari ai stimulării SNS (frecvența pulsului, presiunea pulsului, produsul încrucișat și presiunea arterială medie) au crescut în timpul clampului. *(Modificat din Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta JA, Landsberg L. Effect of insulina and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man .* Diabetes. *1981;30:219-225.)* B, Muscle sympathetic JA , Landsberg L. Effect of insulina and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man . Diabetes. 1981 ;30:219-225. Nivelurile de insulină au fost în intervalul fiziologic. *(De la Hausberg M, Mark AL, Hoffman RP, Sinkey CA, Anderson EA. Disocierea acțiunilor simpatoexcitatoare și vasodilatatoare ale nivelurilor de insulină plasmatică modest crescute.* J Hypertens. *1995;13:1015-1021.)*





SMOCHIN. 35.2 Activitatea simpatică crește odată cu creșterea greutății corporale. A, excreția urinară de NE pe 24 de ore crește în funcție de indicele de masă corporală și raportul dintre talie și șold. *(Modificat din Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relația dintre obezitate și dietă cu activitatea sistemului nervos simpatic.* Hypertension. *1991;17:669-677.)* B, Activitatea nervilor simpatici musculari (MSNA) crește ca funcție a greutății corporale. *(Din Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jéquier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects.* Circulation. *1994;89:2634-2640.)*



SMOCHIN. 35.3 Perfuzia de leptină crește activitatea sistemului nervos simpatic la șobolani. *(De la Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Activarea nervului simpatic regional mediată de receptor prin leptină.* J Clin Invest. *1997;100:270-278.)*

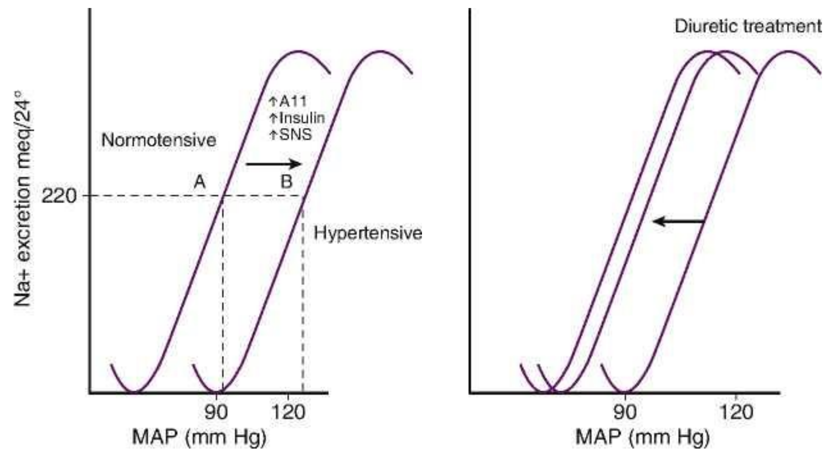
secreție crescută de aldosteron, prin mecanisme care rămân obscure. [20]

6. **Apneea obstructivă în somn (OSA):** AOS, mai frecventă la obezi în comparație cu persoanele slabe, este recunoscută ca o cauză atât a hipertensiunii, cât și a stimulării SNS. [21] La obezi infiltrarea grasa a muschiului genioglos, care trage baza limbii inainte in prima faza a respiratiei, este cauza probabila.

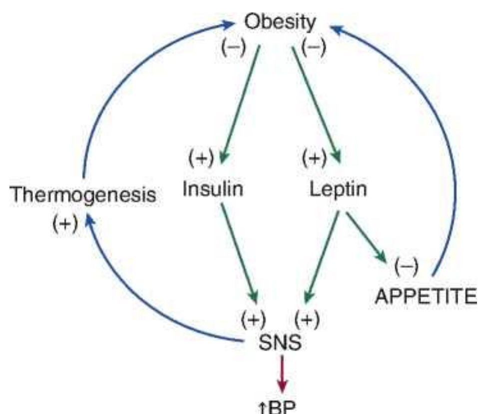
Relația presiune-natriureză și sensibilitatea la sare

După cum ar fi anticipat din activarea SNS și a RAAS, hipertensiunea obezității este sensibilă la sare. [22] Relația presiune-natriureză este deplasată spre dreapta de NE, insulină și A II, toate acestea crescând aviditatea renală pentru sodiu (Fig. 35.4) . Creșterea TA depășește icapul natriuretic al mâinii astfel încât volumul nu este extins; creșterea TA este compensație pentru creșterea avidității renale pentru sare.

Relația presiune-natriureză



SMOCHIN. 35.4 Sistemul nervos simpatic, insulina și angiotensina II (A II) deplasează curba natriurezei de presiune spre dreapta. Aviditatea renală crescută pentru sodiu necesită presiuni mai mari pentru a elimina încărcătura de sodiu a zilei și pentru a menține echilibrul de sodiu. Diureticele schimbă relația înapoi la normal, ajutând rinichii să elimine sarea. *(Modificat din Landsberg „On Rounds", Wolters Kluwer, 2016.)*



SMOCHIN. 35.5 Stimularea sistemului nervos simpatic la obezi, condusă de insulină și leptină, crește termogeneza având tendința de a restabili echilibrul energetic; creșterea tensiunii arteriale este astfel consecința neintenționată a mecanismelor recrutate pentru stabilizarea greutății corporale. *(Din Landsberg L. Stimularea simpatică mediată de insulină: rol în patogeneza hipertensiunii legate de obezitate [sau cum afectează insulina tensiunea arterială și de ce]*. J Hypertens. *2001;19[3 Pt 2]:523-528.)*

Stimularea simpatică și economia metabolică a statului obez

Legătura dintre obezitate și hipertensiune arterială, o legătură în care stimularea SNS joacă un rol major, poate face parte dintr-o adaptare metabolică la starea de obezitate? [23] Deoarece stimularea SNS crește consumul de energie, s-a propus ca activarea SNS să fie un mecanism recrutat la obezi pentru a restabili echilibrul energetic și a limita creșterea în greutate suplimentară. [24] Această ipoteză (Fig. 35.5) are un suport experimental substanțial.

SINDROMUL METABOLIC SI RISCUL CARDIOVASCULAR

De la începutul anilor 1990 s-a recunoscut faptul că hipertensiunea arterială legată de obezitate este frecvent asociată cu alți factori de risc cardiovascular (Tabelul 35.1) .

Componentele critice ale sindromului metabolic

Cele patru componente cruciale sunt obezitatea abdominală, rezistența la insulină (și, în consecință, hiperinsulinemia), hipertensiunea arterială și o dislipidemie caracteristică (colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare scăzută [HDL] și trigliceridele mari). Considerabil

TABELUL 35.1 Sindromul metabolic

Patru caracteristici cardinale • Rezistența la insulină și hiperinsulinemie
- Obezitate centrală (abdominală).
- Hipertensiune arterială
- Dislipidemie caracteristică (trigliceride ridicate , colesterol HDL scăzut)

Frecvent asociat • Toleranță afectată la glucoză/diabet zaharat de tip 2
- Microalbuminurie/funcție renală afectată
- ↑ Inhibitor-1 al activatorului de plasminogen (PAI-1)
- ↑ LDL mic dens
- Hiperuricemie
- ↑ Markeri ai inflamației

HDL, lipoproteine de înaltă densitate; *LDL,* lipoproteine cu densitate joasă.

există dezbateri cu privire la faptul dacă acesta constituie un sindrom distinct , deși pare clar că aceste anomalii apar împreună mai frecvent decât ar putea fi explicat doar întâmplător. În plus, diferite criterii de diagnostic au fost propuse de diferite grupuri naționale și internaționale [25] ; diferențele de criterii sunt, în general, mici și suprapuse , reflectând diferențele de accent pe cele patru manifestări cardinale notate mai sus. Din punct de vedere practic, importanța sindromului metabolic este recunoașterea faptului că aceste anomalii apar împreună și că transmit un risc CV semnificativ. Estimările din cel de-al treilea Sondaj Național de Sănătate și Nutriție sugerează că aproximativ 30% dintre adulții din SUA au sindrom metabolic; deoarece incidența crește odată cu vârsta, cifra pentru persoanele peste 60 de ani este mai aproape de 40%. [26]

În plus față de cele patru componente critice, s-a observat că și alte anomalii apar frecvent la pacienții cu sindrom metabolic, [27] inclusiv: toleranță afectată la glucoză și diabet de tip 2; microalbuminurie și afectarea funcției renale; inhibitor crescut al activatorului de plasminogen (PAI-1); hiperuricemie; LDL-colesterol mic dens; și markeri ai inflamației.

Firul care leagă diferitele manifestări împreună este rezistența la insulină și hiperinsulinemia rezultată.

Insulina și sindromul metabolic

Insulina, hormonul anabolic major al stării hrănite, are o multitudine de acțiuni biologice, dar cel mai proeminent este

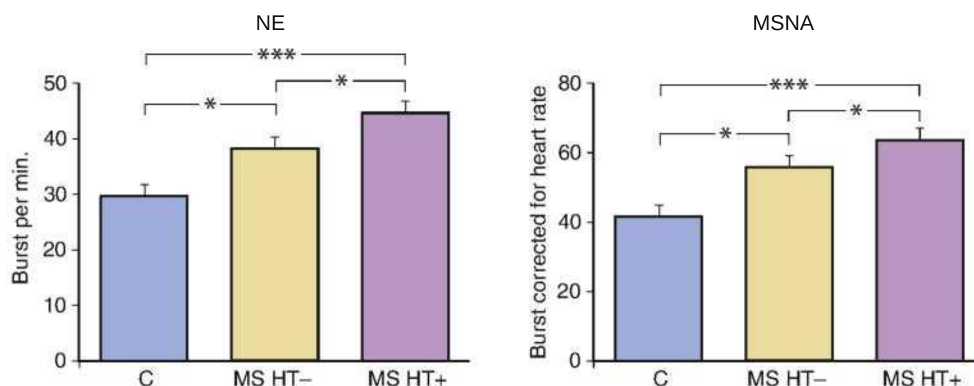


FIG. 35.6 Increased sympathetic nervous system activity in the metabolic syndrome (MS). Plasma NE and muscle sympathetic nerve activity are increased in patients with the MS; the increase is greater in hypertensive (HT) patients. *(From Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome.* Diabetologia. *2005;48:1359-1365.)*

stimularea captării glucozei în mușchii scheletici. Rezistența la insulină, definită operațional, este o afectare a absorbției de glucoză mediată de insulină în mușchi. Ca o consecință a acestei afectări, nivelul glucozei din sânge crește stimulând eliberarea de insulină din celulele beta pancreatice. Creșterea insulinei compensează, parțial, rezistența la insulină, dar are ca rezultat hiperinsulinemie. Când capacitatea celulelor beta de a compensa rezistența la insulină este epuizată, apare o toleranță redusă la glucoză și diabet de tip 2. Pacienții cu sindrom metabolic au activitate SNS crescută, așa cum se arată în Fig. 35.6 . [28] Nivelurile crescute de insulină, împreună cu leptina, stimulează SNS contribuind la hipertensiune arterială (Fig. 35.6) . Nivelurile crescute de insulină sunt, de asemenea, cauza imediată a dislipidemiei prin stimularea - sintezei hepatice de lipoproteine cu densitate foarte mică.

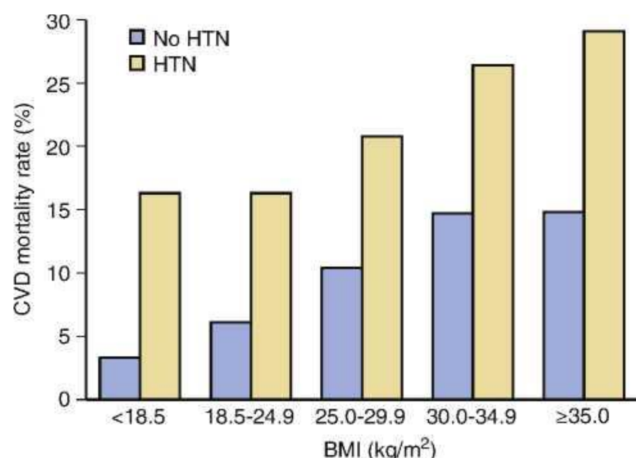
RISC CARDIOVASCULAR DE HIPERTENSIUNE LEGATĂ DE OBEZITATE

Riscul cardiovascular asociat cu hipertensiunea arterială (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și insuficiență renală) este bine recunoscut. Deși o mare parte din riscul CV asociat cu obezitatea este secundar comorbidității hipertensiunii și diabetului de tip 2, dovezile sugerează că riscul pe termen lung de boli CV este accentuat de obezitate [29] în mod aditiv cu cel al hipertensiunii arteriale (Fig. 35.7) . Dacă se dezvoltă intoleranță la bohidrati, riscul este, desigur, mult accelerat.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII LEGATE DE OBEZITATE

Managementul hipertensiunii legate de obezitate prin modificări ale stilului de viață

Managementul obezității este crucial în tratamentul hipertensiunii arteriale asociate obezității. Scăderea grăsimilor scade tensiunea arterială, [30] crește capacitatea de răspuns la medicamentele antihipertensive și afectează în mod benefic alți factori de risc cardiac, prevenind sau întârziind dezvoltarea diabetului de tip 2. Scăderea în greutate și dezvoltarea unui stil de viață sănătos reprezintă piatra de temelie în tratamentul pacientului hipertensiv obez. Este aplicabil în orice caz. Clinicianul trebuie să formeze un parteneriat cu pacientul, pentru a motiva, educa și instrui; acest parteneriat ar trebui să aibă ca rezultat dezvoltarea unui plan care să ia în considerare starea de sănătate a pacienților, obiectivele și problemele unice. Pierderea în greutate cu succes care este susținută va necesita aproape întotdeauna o echipă de profesioniști, inclusiv dieteticieni, asistente medicale, asistente medicale, asistenți medicali și acces la



SMOCHIN. 35.7 Obezitatea crește mortalitatea prin boli cardiovasculare (BCV) cu și fără hipertensiune arterială. *(De la Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Hipertensiune legată de obezitate: patogeneză, risc cardiovascular și tratament: un document de poziție al Societății Obezității și al Societății Americane de Hipertensiune.* J Clin Hypertens [Greenwich]. *2013; 15:14-33.)*

TABEL 35.2 Schimbări ale stilului de viață

Diete cu energie scăzută	• Induce deficit caloric de 500 până la 1000 kcal/zi • Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertensiunea): • Bogat în fructe, legume, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi (bogat în calciu, magneziu, potasiu, fibre)
Restricție de sodiu	• 100 meq Na^+/zi (2,3 g sodiu, 6 g sare)
Activitatea fizică	• 30 min/zi, 5 zile/săptămână (minim) la intensitate moderată (mai mult este mai bine)
Alcool moderare	• Barbati: 2 bauturi/zi; Femei: 1 băutură/zi (1 băutură = 14 g etanol: 1 oz băuturi spirtoase, 12 oz bere, 5 oz vin)

psihologi și fiziologi de exercițiu. Planul de slăbire al unei persoane este adesea cel mai bine abordat prin înscrierea într-un program de slăbire de bună credință condus de un medic instruit în gestionarea obezității. Aceste programe subliniază frecvent tehnicile de modificare a comportamentului care au avut succes documentat în atingerea pierderii în greutate pe termen lung. [31-33] Un obiectiv inițial rezonabil pentru pierderea în greutate este de aproximativ 10% din greutatea corporală totală.

Componentele majore ale managementului stilului de viață sunt: dietele cu conținut scăzut de energie; restricție de sare; aport crescut de potasiu și magne siiu; activitate fizică crescută; și moderarea alcoolului (Tabelul 35.2).

Diete cu energie scăzută

Cea mai importantă caracteristică a dietei terapeutice este restricția calorică. Deși au fost propuse diverse diete care subliniază conținut diferit de macronutrienți, niciuna dintre acestea nu s-a dovedit în mod concludent a fi superioară celorlalte. [34] Cu toate acestea, dietele sărace în grăsimi și carbohidrați își au susținătorii și este posibil ca unele persoane, fie prin preferințe personale care favorizează aderența sau diferențe metabolice reale, să se descurce mai bine cu una sau cu alta. Scopul dietelor de slăbire, în combinație cu creșterea activității fizice, este de a induce un deficit caloric de 500 până la 1000 de kilocalorii pe zi. Cantități relativ mici de pierdere în greutate pot provoca o reducere semnificativă a TA.

Efectul dietei asupra tensiunii arteriale

Interesant este că compoziția dietei are un efect asupra TA independent de pierderea în greutate. Studiul DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) a comparat controlul (dieta tipică americană) cu o dietă egală în calorii și sodiu, dar care conținea fructe și legume crescute, grăsimi saturate mai scăzute și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi. [35] După opt săptămâni, dieta DASH a fost asociată cu TA sistolică mai mică (5,5 mm Hg) și TA diastolică (3,0 mm Hg) fără modificarea greutății. La pacienții cu hipertensiune arterială, efectul asupra TA a fost și mai mare (11,4 TA sistolice și 5,5 mm Hg TA diastolică). [36] Inspecția dietei DASH sugerează că creșterea aportului de potasiu, magnesiu, fibre, proteine și calciu, împreună cu scăderea aportului de grăsimi saturate au fost schimbările importante de macro și micronutrienți. Dieta de tip DASH, împreună cu aportul caloric scăzut pare a fi o dietă prudentă pentru pacienții hipertensivi obezi.

Activitatea fizică

Ecuația bilanțului energetic

Energia intrat = Energie iesita + Stocare

este o expresie tautologică simplă care demonstrează importanța consumului de energie în menținerea echilibrului energetic : creșterea producției de energie crește intervalul de aporturi de energie peste care poate fi menținut echilibrul energetic. Un impediment în calea slăbirii este adaptarea metabolică care apare odată cu scăderea aportului caloric [37] ; restricția calorică este asociată cu o scădere a ratei metabolice în repaus care se apropie de 10%. [38,39] Prin urmare, nu este surprinzător faptul că s-a demonstrat că exercițiile fizice sporesc eficacitatea dietelor cu energie scăzută. [40] Deoarece activitatea fizică este principalul mijloc fezabil în prezent de creștere a cheltuielilor energetice, este de așteptat să joace un rol important în tratarea obezității (și a hipertensiunii asociate obezității).

Creșterea consumului de energie prin exerciții fizice a fost bine studiată în contextul programelor de scădere în greutate. Fără diete cu conținut scăzut de energie, exercițiile fizice au un efect mic, dar semnificativ asupra scăderii în greutate [41] ; în combinație cu dietele de slăbire, efectul exercițiului este sporit și pare deosebit de important în menținerea greutății după dietă. [40,42] Cel puțin 30 de minute de exerciții fizice cinci zile pe săptămână este, în general, minimul recomandat; rezultate mai bune se obțin cu durate mai lungi și efort mai intens . Interesant este că exercițiile fizice au un efect benefic asupra tensiunii arteriale, independent de pierderea în greutate. Mecanismul poate fi legat de scăderea activității SNS care apare odată cu antrenamentul. [43,44]

Restricție de sare

În patofiziologia hipertensiunii arteriale asociate obezității, aviditatea renală pentru sodiu joacă un rol critic, așa cum este descris mai sus.

Prin urmare, hipertensiunea arterială legată de obezitate este o stare sensibilă la sare [45] iar restricția de sodiu este o componentă importantă a modificărilor stilului de viață care stau la baza tratamentului hipertensiunii care apare în asociere cu obezitatea. Restricția de sare este deosebit de importantă la populația obeză hipertensivă deoarece, din motive care rămân obscure, aportul de sare este mai mare la obezi decât la persoanele neobeze, o creștere a aportului de sare de 40%, în medie. [46] Eficacitatea restricției de sare la hipertensivi obezi a fost documentată în multe studii. [29] Reducerea tensiunii arteriale observată în dieta DASH este îmbunătățită de restricția de sodiu însoțitoare. [36,47] Efecte aditive similare ale pierderii în greutate și restricției de sare au fost observate și în alte studii. [48,49] Restricția de sare este, de asemenea, asociată cu un răspuns terapeutic mai bun la medicamentele antihipertensive.

Ce reprezintă o restricție adecvată de sare? Orientările recomandă, în general, reducerea consumului de sare la 100 meq de sodiu pe zi de la un aport mediu zilnic de aproximativ 150 până la 200 meq pe zi. O sută de meq reprezintă aproximativ 2,3 grame de sodiu sau 6 grame de sare. Acest lucru se realizează cel mai bine prin limitarea drastică a aportului de alimente procesate care au un conținut foarte mare de sare.

Moderarea alcoolului

Recomandările privind ingestia de alcool sunt complicate de faptul că consumul modest de alcool este asociat cu reducerea bolilor cardiovasculare. Nu există nicio îndoială, totuși , că consumul excesiv de alcool contribuie la hipertensiune arterială, poate prin activarea SNS. S-a sugerat o posibilă relație a acestui efect cu retragerea alcoolului. Cinci băuturi pe zi și mai mult au un efect advers stabilit asupra TA. Recomandările sunt pentru o limită de două băuturi pe zi pentru bărbați și una pentru femei. [36,50,51]

Eficacitatea pe termen lung a modificărilor stilului de viață în hipertensiunea arterială legată de obezitate

Schimbările stilului de viață formează coloana vertebrală a tratamentului pentru pacienții hipertensivi obezi, deoarece abordează atât hipertensiunea și obezitatea, cât și alți factori de risc cardiac. Modificările tensiunii arteriale induse de modificările stilului de viață, în special pierderea în greutate și restricția de sare, deși rareori suficiente în sine pentru a trata în mod adecvat hipertensiunea arterială , au demonstrat eficacitatea pe termen lung. [29] Brațul privind stilul de viață al studiului TOHMS (Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare), de exemplu, a arătat o reducere a TA cu 8 mm Hg după patru ani. [52]

Praguri și ținte ale tensiunii arteriale pentru tratamentul medicamentos

Orientările recente au recomandat, în general, un obiectiv al tensiunii arteriale de 140/90. [53] Presiunile constant peste acest nivel după un proces de management al stilului de viață constituie o indicație pentru medicamentele antihipertensive. Rămâne, totuși, unele controverse cu privire la ținta de 140/90; deși nivelurile TA sub aceasta pot crește incidența infarctului miocardic , nivelurile mai scăzute sunt de protecție împotriva accidentului vascular cerebral. În plus, recentul SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [54] Studiul a indicat că un tratament mai intensiv (țintă < 120 sistolice) la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare (excluzând diabetul sau accidentul vascular cerebral anterior) a avut un efect benefic asupra reducerii obiectivelor cardiovasculare și a mortalității generale în comparație cu cei tratați cu ținta convențională de 140 sistolici. Acest lucru susține sugestiile anterioare conform cărora pacienții cu risc ridicat, în special cei cu diabet, ar trebui să aibă în general ținte de TA mai scăzute. [53] Este prea devreme să știm cum ar trebui integrate rezultatele de la SPRINT în recomandările generale privind tensiunea arterială țintă. Pentru moment, un gol de 140/90

pare rezonabil, dar o țintă mai mică pentru pacienții cu diabet zaharat sau boală cerebrovasculară ar putea fi luată în considerare în așteptarea unor studii ulterioare.

Agenți antihipertensivi

acei agenți antihipertensivi (Caseta 35.1) care nu au efecte adverse asupra creșterii în greutate sau rezistenței la insulină . Inhibitorii RAAS, fie inhibitorii ECA, fie blocanții receptorilor angiotensinei II sunt agenții preferați datorită profilului lor metabolic favorabil, [55] efectele lor nefron-protectoare și tolerabilitatea lor generală. Acestea scad rezistența la insulină și diminuează microalbuminuria și întârzie apariția diabetului de tip 2. Blocanții canalelor de calciu sunt neutri în ceea ce privește efectele metabolice (rezistența la insulină și creșterea în greutate) și sunt eficienți în scăderea TA și în general sunt bine tolerați. Blocanții receptorilor alfa adrenergici au un profil metabolic favorabil, dar nu sunt considerați de primă linie, deoarece studiul ALLHAT a sugerat că ar putea crește insuficiența cardiacă. [56]

Diureticele sunt aproape întotdeauna necesare din cauza sensibilității la sare a hipertensiunii arteriale asociate obezității. Acest lucru creează o mică problemă deoarece tiazidele, cei mai convenabili agenți, au efecte adverse asupra rezistenței la insulină și sunt asociate cu dezvoltarea diabetului la pacienții obezi predispuși [57,58] Cu toate acestea, tiazidele în doze mici în combinație cu inhibitori de RAAS pot fi utilizate în siguranță. Diureticele de ansă și agenții care economisesc potasiul pot fi utilizați eficient și la pacienții care sunt dificil de controlat cu tiazide în doze mici sau agenți de tip tiazidic.

Blocanții receptorilor beta-adrenergici au fost asociați cu creșterea în greutate și rezistența la insulină și, prin urmare, nu sunt agenți de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii legate de obezitate. [57] Beta-blocantele vasodilatatoare mai noi au un profil metabolic mai favorabil și sunt adecvate în prezența insuficienței cardiace congestive. Nu este stabilit dacă acești agenți mai noi transmit aceleași efecte protectoare în perioada post-infarct miocar. În lipsa unui

CASETA 35.1 Agenți antihipertensivi pentru hipertensiunea legată de obezitate

Toți agenții potențați de pierderea în greutate și restricția de sare țintă ≤ 140/90 (supus revizuirii în jos)

Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).
Inhibitorii ECA și agenții preferați ARB: efecte metabolice benefice și neutre asupra creșterii în greutate

Blocante ale canalelor de calciu
Neutru din punct de vedere metabolic

Blocante alfa adrenergice
Profil metabolic favorabil, dar nu de primă linie din cauza posibilei asocieri cu insuficiența cardiacă congestivă

Diuretice
O parte importantă a regimului, dar tiazidele trebuie utilizate în doze mici din cauza profilului metabolic nefavorabil (↑ rezistență la insulină și dislipidemie); în general în asociere cu inhibitori ARB sau ECA

Blocante beta-adrenergice
Nu trebuie utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale decât dacă este prezentă o indicație cardiacă specifică (post infarctul miocardic [IM] sau insuficiența cardiacă congestivă): ↑ rezistență la insulină; ↑ creștere în greutate; ↑ cazuri noi de diabet; beta-blocantele vasodilatatoare nu ↑ rezistența la insulină, dar utilitatea lor după IM nu este stabilită

indicație specifică, beta-blocantele trebuie evitate în tratamentul hipertensiunii arteriale asociate obezității.

Dacă este prezentă apnee obstructivă în somn, scăderea în greutate și tratamentul cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii sau un dispozitiv de extensie mandibulară sunt justificate și frecvent eficiente [59] în scăderea activității SNS și a TA.

Tratamentul farmacologic al obezității

Este rezonabil să presupunem că efectele medicamentelor pentru slăbire asupra tensiunii arteriale sunt mediate prin pierderea în greutate. Mai mulți agenți sunt acum disponibili pentru tratamentul obezității. Listate în Tabelul 35.3 , acestea ar trebui privite ca adjuvanti la recomandările privind stilul de viață prezentate anterior. Referirea la ecuația echilibrului energetic servește ca o reamintire a două mecanisme majore pentru tratamentul farmacologic al obezității: diminuarea aportului de energie și creșterea cheltuielilor energetice. Primul include suprimarea apetitului și interferența cu absorbția nutrienților , cel de-al doilea implică creșterea ratei metabolice, un mecanism potențial, dar în mare măsură nerealizat. Din păcate, deoarece niciun medicament antiobezitate aprobat în prezent nu are un efect semnificativ asupra ratei metabolice, partea de cheltuieli a ecuației de echilibru energetic rămâne în principal dependentă de activitatea fizică . Studii recente, totuși, privind activarea țesutului adipos maro au ridicat posibilitatea ca agoniști biodisponibili ai receptorului beta 3 adrenergic să poată fi dezvoltați care să crească în siguranță consumul de energie, crescând astfel semnificativ arsenalul terapeutic pentru tratamentul obezității.

Medicamentele aprobate enumerate în Tabelul 35.3 afectează absorbția nutrienților sau suprimă apetitul și diminuează pofta de mâncare. Circumstanțele unice ale pacientului individual joacă un rol important în selecția unui anumit agent. Deteriorarea absorbției nutrienților cu orlistat sau acarboză, de exemplu, nu ar fi alegeri bune pentru pacienții cu probleme ale tractului gastro-intestinal sau cu tendință la diaree. În mod similar, la pacienții cu anxietate sau hipertensiune arterială care nu sunt sub control bun, fenteramina, o amină simpatomimetică cu acțiune indirectă (congenerul amfetaminei) și o componentă a Qsymia, este cel mai bine evitată, în timp ce lorcaserina, un agonist al serotoninei, trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu agenți psihotropi. Consultarea unui specialist în obezitate poate ajuta la gestionarea acestor agenți.

Tratamentul chirurgical al obezității

Procedurile chirurgicale pentru tratarea obezității includ banda gastrică reglabilă laparoscopică (banda de poală), care scade volumul stomacului, bypass-ul gastric roux-en-Y care restricționează volumul stomacului și ocolește o porțiune a intestinului subțire și gastrectomia cu mânecă din ce în ce mai populară, care îndepărtează o porțiune din fundul gastric. Aceste proceduri sunt rezervate persoanelor cu obezitate morbidă sau celor obezi cu probleme cardiovasculare semnificative

TABELUL 35.3 Tratamentul farmacologic al obezității

AGENT	CLASĂ	MECANISMUL DE ACȚIUNE
Orlistat	Inhibitor de lipaza	Malabsorbția grăsimilor
acarboză	Inhibitor de glucozidază	Malabsorbția carbohidraților
Lorcaserin	Agonist serotoninei (receptor 5HTc)	Suprima apetitului
Liraglutidă	Agonist GLP-1	Suprima apetitului
Fenteramină/ topiramat (Qysmia)	Simpatomimetic/ anticonvulsivant	Consumul de energie pentru suprimarea poftei de mâncare (↑)
Bupropionă/naltrexonă (Contrave)	Antidepresiv/antagonist opioid	Consumul de energie pentru suprimarea poftei de mâncare (↑).

sau complicații metabolice ale obezității. Acestea prelungesc viața, sunt asociate cu pierderea durabilă în greutate și îmbunătățesc diabetul și hipertensiunea arterială asociate. [60-62] Îmbunătățirea diabetului este mai profundă și mai longevivă decât ameliorarea hipertensiunii, deși aceasta din urmă nu este banală. Complicațiile postchirurgicale, în special în urma procedurii roux-en-Y, pot fi considerabile, necesitând o urmărire atentă și tratarea deficiențelor de vitamine și a altor deficiențe nutriționale.

REZUMAT

Hipertensiunea arterială este una dintre complicațiile grave ale obezității, iar obezitatea este cauza majoră a hipertensiunii arteriale esențiale. Tratarea hipertensiunii la obezi se bazează pe tratarea obezității, cauza de bază a tensiunii arteriale crescute. Pentru fiecare pacient este necesar un plan terapeutic; acest plan ar trebui să includă atât managementul stilului de viață, cât și terapii farmacologice adecvate. Ambele părți ale ecuației bilanțului energetic trebuie abordate: aportul alimentar și cheltuielile energetice. Partea de aport necesită consiliere agresivă, modificare comportamentală, precum și medicamente adecvate pentru suprimarea apetitului; partea de cheltuieli, pentru prezent este în mare măsură limitată la activitatea fizică, deși agenții terapeutici siguri care cresc rata metabolică rămân un obiectiv pentru viitor. Creșterea cheltuielilor energetice este necesară deoarece scăderea aportului caloric este asociat cu adaptări metabolice conservatoare care diminuează eficacitatea dietelor cu energie scăzută.

Referințe

1. Asociația Americană a Inimii, Statistici privind excesul de greutate și obezitate—Actualizare 2009. 2009; Disponibil la: www.nanocorthx.com/Articles/HeartDiseaseStrokeStatistics.pdf .
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalența și tendințele obezității în rândul adulților din SUA, 1999-2008. *JAMA* . 2010;303:235-241.
3. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Jr., Dawber TR, McNamara PM. Relația dintre adipozitatea și tensiunea arterială și dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Studiul Framingham. *Ann Intern Med* . 1967;67:48-59.
4. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, et al. Obezitate centrală cu greutate normală: Implicații pentru mortalitatea totală și cardiovasculară. *Ann Intern Med* . 2015;163:827-835.
5. Vag J. Gradul de diferențiere masculină a obezităților: un factor care determină predispoziția la diabet, ateroscleroză, gută și boli de calcul uric. *Am J Clin Nutr* . 1956;4:20-34.
6. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribuția țesutului adipos și riscul de boli cardiovasculare și deces: o urmărire de 12 ani a participanților la studiul populației femeilor din Göteborg, Suedia. *Br Med J (Clin Res Ed)* . 1984;289:1257-1261.
7. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Distribuția țesutului adipos abdominal, obezitatea și riscul de boli cardiovasculare și deces: urmărirea pe 13 ani a participanților la studiul bărbaților născuți în 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* . 1984;288:1401-1404.
8. Cassano PA, Segal MR, Vokonas PS, Weiss ST. Distribuția grăsimii corporale, tensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Un studiu de cohortă prospectiv al bărbaților în studiul normativ privind îmbătrânirea. *Ann Epidemiol* . 1990;1:33-48.
9. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relația dintre distribuția grăsimii corporale și complicațiile metabolice ale obezității. *J Clin Endocrinol Metab* . 1982;54:254-260.
10. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impactul obezității asupra metabolismului la bărbați și femei. Importanța distribuției regionale a țesutului adipos. *J Clin Invest* . 1983;72:1150-1162.
11. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Rezistența la insulină în hipertensiunea esențială. *N Engl J Med* . 1987;317:350-357.
12. Modan M, Halkin H, Almog S, și colab. Hiperinsulinemie. O legătură între obezitatea cu hipertensiune arterială și intoleranța la glucoză. *J Clin Invest* . 1985;75:809-817.
13. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta JA, Landsberg L. Efectul perfuziilor de insulină și glucoză asupra activității sistemului nervos simpatic la omul normal. *Diabetul* . 1981;30:219-225.
14. Hausberg M, Mark AL, Hoffman RP, Sinkey CA, Anderson EA. Disocierea acțiunilor simpatoexcitatoare și vasodilatatoare ale nivelurilor de insulină plasmatică modest crescute. *J Hipertens* . 1995;13:1015-1021.
15. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relația dintre obezitate și dietă cu activitatea sistemului nervos simpatic. *Hipertensiune arterială* . 1991;17:669-677.
16. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Activarea simpatică la subiecții obezi normotensivi. *Hipertensiune arterială* . 1995;25:560-563.
17. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jéquier E, Nicod P. Body fat and sympa thetic nerve activity in healthy subjects. *Circulația* . 1994;89:2634-2640.
18. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Activarea nervului simpatic regional mediată de receptor de către leptină. *J Clin Invest* . 1997;100:270-278.
19. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, Rappelli A. Sistemul renină-angiotensină, tides natriuretice, obezitate, sindrom metabolic și hipertensiune arterială: o viziune integrată la om. *J Hipertens* . 2008;26:831-843.
20. Bunul prieten TL. Obezitate, apnee în somn, aldosteron și hipertensiune arterială. *Curr Hypertens Rep* . 2008;10:222-226.
21. Narkiewicz K, Somers VK. Activitatea nervilor simpatici în apneea obstructivă în somn. *Acta Physiol Scand* . 2003;177:385-390.
22. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. Efectul pierderii în greutate asupra sensibilității tensiunii arteriale la sodiu la adolescenții obezi. *N Engl J Med* . 1989;321:580-585.
23. Landsberg L. Stimularea simpatică mediată de insulină: rol în patogeneza hipertensiunii asociate obezității (sau cum afectează insulina tensiunea arterială și de ce). *J Hipertens* . 2001;19(3 Pt 2):523-528.
24. Landsberg L. Dieta, obezitatea și hipertensiunea arterială: o ipoteză care implică insulina, sistemul nervos simpatic și termogeneza adaptivă. *QJ Med* . 1986;61:1081-1090.
25. Reaven GM. Sindromul metabolic: A fi sau a nu fi? *Epidemiologia sindromului metabolic, tratamentul clinic și mecanismele subiacente.* Editat de Barbara Caleen Hansen și George A. Bray. 2008:11-36.
26. Ervin R. Prevalența sindromului metabolic în rândul adulților cu vârsta de 20 de ani și peste, după sex, vârstă, rasă și etnie și indicele de masă corporală: Statele Unite, 2003-2006. *Natl Health Stat Rep* . 2009;13:1-7.
27. Hansen BC, Bray GA. *Epidemiologia sindromului metabolic, tratamentul clinic și mecanismele submincătoare* . 2008, Humana Press.
28. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Anomalii neuroadrenergice și reflexe la pacienții cu sindrom metabolic. *Diabetologia* . 2005;48:1359-1365.
29. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Hipertensiunea arterială legată de obezitate: patogeneză, risc cardiovascular și tratament: un document de poziție al Societății Obezității și al Societății Americane de Hipertensiune. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2013;15:14-33.
30. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Reducerea greutății corporale, traficul nervos simpatic și baroreflexul arterial la oamenii obezi normotensivi. *Circulația* . 1998;97:2037-2042.
31. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Efectele pierderii în greutate la persoanele supraponderale/obeze și rezultatele hipertensiunii pe termen lung: o revizuire sistematică. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:1035-1041.
32. Aucott L, Rothnie H, McIntyre L, Thapa M, Waweru C, Gray D. Pierderea în greutate pe termen lung din intervenția în stilul de viață beneficiază tensiunea arterială?: o revizuire sistematică. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:756-762.
33. Bray GA. Stilul de viață și abordările farmacologice ale pierderii în greutate: eficacitate și siguranță. *J Clin Endocrinol Metab* . 2008;93(11 Suppl 1):S81-88.
34. Avenell A, Broom J, Brown TJ și colab. Revizuirea sistematică a efectelor pe termen lung și a consecințelor economice ale tratamentelor pentru obezitate și implicațiile pentru îmbunătățirea sănătății. *Evaluarea tehnologiei în sănătate* . 2004;8:iii-iv, 1–182.
35. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Grupul de cercetare colaborativă DASH. *N Engl J Med* . 1997;336:1117-1124.
36. Apel LJ. Document de poziție ASH: Abordări dietetice pentru scăderea tensiunii arteriale. *J Am Soc Hypertens* . 2009;3:321-331.
37. Landsberg L, Young JB, Leonard WR, Linsenmeier RA, Turek FW. Obezitatea este asociată cu temperaturi mai scăzute ale corpului? Temperatura centrală: o variabilă uitată în balanța energetică. *Metabolism* . 2009;58:871-876.
38. Jung RT, Shetty PS, James WP, Barrand MA, Callingham BA. Termogeneză redusă în obezitate. *Natura* . 1979;279:322-323.
39. Shetty PS, Jung RT, James WP. Efectul înlocuirii catecolaminelor cu levodopa asupra răspunsului metabolic la semi-foame. *Lancet* . 1979;1:77-79.
40. Cox KL, Puddey IB, Morton AR, Burke V, Beilin LJ, McAleer M. Exercițiu și controlul greutății la bărbații supraponderali sedentari: efecte asupra tensiunii arteriale clinice și ambulatorii. *J Hipertens* . 1996;14:779-790.
41. Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, et al. Exerciții aerobice izolate și pierdere în greutate: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Am J Med* . 2011;124:747-755.
42. Jakicic JM. Efectul activității fizice asupra greutății corporale. *Obezitatea (Primăvara de argint)* . 2009; 17 (Supliment 3): S34-38.
43. Jennings G, Nelson L, Nestel P, et al. Efectele modificărilor activității fizice asupra factorilor majori de risc cardiovascular, hemodinamicii, funcției simpatice și utilizării glucozei la om: un studiu controlat al patru niveluri de activitate. *Circulația* . 1986;73:30-40.
44. Meredith IT, Friberg P, Jennings GL și colab. Antrenamentul fizic scade activitatea simpatică renală în repaus, dar nu cardiacă la om. *Hipertensiune arterială* . 1991;18:575-582.
45. Fujita T. Receptorii mineralocorticoizi, hipertensiune arterială sensibilă la sare și sindrom metabolic . *Hipertensiune arterială* . 2010;55:813-818.
46. Ma Y, He FJ, MacGregor GA. Aport mare de sare: factor de risc independent pentru obezitate? *Hipertensiune arterială* . 2015;66:843-849.
47. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și abordării dietetice pentru a opri dieta hipertensiunii arteriale (DASH). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. *N Engl J Med* . 2001;344:3-10.
48. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Efectele pe termen lung ale reducerii sodiului alimentar asupra rezultatelor bolilor cardiovasculare: urmărirea observațională a studiilor de prevenire a hipertensiunii arteriale (TOHP). *BMJ* . 2007;334:885-888.
49. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Efectele consumului redus de sodiu asupra controlului hipertensiunii arteriale la persoanele în vârstă: rezultate din Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* . 2001;161:685-693.
50. Puddey IB, Beilin LJ. Alcoolul este rău pentru tensiunea arterială. *Clin Exp Pharmacol Physiol* . 2006;33:847-852.
51. Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Efectele alcoolului și restricțiilor calorice asupra tensiunii arteriale și a lipidelor serice la bărbații supraponderali. *Hipertensiune arterială* . 1992;20:533-541.
52. Elmer PJ, Grimm R, Jr., Laing B, et al. Intervenție în stilul de viață: rezultatele studiului privind tratamentul hipertensiunii ușoare (TOMHS). *Anterior Med* . 1995;24:378-388.
53. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Linii directoare pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și sau al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* . 2007;28:1462-1536.
54. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
55. Sharma AM, Engeli S. Rolul blocării sistemului renină-angiotensină în managementul hipertensiunii arteriale asociate cu sindromul cardiometabolic. *J Cardiometab Syndr* . 2006;1:29-35.
56. Oparil S. Tratament antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT): implicații practice. *Hipertensiune arterială* . 2003;41:1006-1009.
57. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, și colab. Riscul de diabet cu debut nou în studiul Intervenția Losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiunea arterială. *J. Hipertens* . 2002;20:1879-1886.
58. Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Determinanți ai diabetului cu debut nou în rândul a 19.257 de pacienți hipertensivi randomizați în studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm și influența relativă a medicamentelor antihipertensive. *Îngrijirea diabetului* . 2008;31:982-988.
59. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Mecanisme neuronale simpatice în apneea obstructivă de somn. *J Clin Invest* . 1995;96:1897-1904.
60. Rubino F, R'Bibo SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Chirurgia metabolică: rolul tractului gastrointestinal în diabetul zaharat. *Nat Rev Endocrinol* . 2010;6:102-109.
61. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Chirurgia bariatrică: o revizuire sistematică și meta-analiză. *JAMA* . 2004;292:1724-1737.
62. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Stilul de viață, diabetul și factorii de risc cardiovascular la 10 ani după operația bariatrică. *N Engl J Med* . 2004;351:2683-2693.

36 Boli cerebrale

Philip B. Gorelick, Jiangyong Min și Muhammad U. Farooq



Creșterea tensiunii arteriale a fost denumită bijuteria coroanei de prevenire a accidentului vascular cerebral, iar scăderea tensiunii arteriale a fost centrul unui studiu substanțial în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale acute și recurente, ca mijloc de a îmbunătăți rezultatele . În acest capitol discutăm hipertensiunea arterială și accidentul vascular cerebral în contextul managementului accidentului vascular cerebral acut și cronic. Pentru a oferi un cadru pentru discuțiile ulterioare despre managementul AVC acut și cronic, începem acest capitol cu definiția AVC și o scurtă prezentare a epidemiologiei AVC.

O NOUĂ DEFINIȚIE A AVC-ului

Accidentul vascular cerebral a fost definit în mod tradițional pe baza prezenței semnelor și simptomelor neurologice și a cursului în timp. Apariția semnelor sau simptomelor neurologice focale cauzate de boala cerebrovasculară și care durează mai mult de 24 de ore a fost definită anterior ca accident vascular cerebral, în timp ce atacul ischemic tranzitoriu (AIT) a fost definit ca având aceleași caracteristici clinice ca și accidentul vascular cerebral, dar semnul neurologic sau durata simptomului este tranzitorie și durează până la 24 de ore. [1] Definițiile accidentului vascular cerebral și AIT au fost criticate ca fiind arbitrare și, important, nu iau în considerare mecanismul sau etiologia subiacente. În boala cerebrovasculară, elucidarea mecanismului accidentului vascular cerebral este baza principală pentru administrarea terapiei specifice cronice preventive și a tratamentului acut.[10] Aceste considerații au condus la o definiție actualizată a secolului 21 a accidentului vascular cerebral.[11] Definiția actualizată ia în considerare nu numai semnele sau simptomele neurologice focale ale leziunilor creierului, măduvei spinării sau retinei, dar include și luarea în considerare a stării țesutului cerebral sau a dovezilor de accident vascular cerebral bazate pe neuroimagistică modernă, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică (RMN). În cazul AIT, se estimează că până la 30% până la 40% dintre persoane vor avea dovezi de ischemie cerebrală anterioară sau acută corelativă în studiul neuroimagistic. În plus, noua definiție a accidentului vascular cerebral ia în considerare accidentele vasculare cerebrale silențioase sau neașteptate care se pot manifesta sub formă de mici infarcte profunde, boala substanței albe (leucoaraioză) și microsângerări cerebrale. [3] Masă 36.1 enumeră categorii pentru clasificarea accidentului vascular cerebral ischemic și hemorragic. [1,4,5]

SCURTĂ PREZENTARE A EPIDEMIOLOGIEI AVC

administrarea frecventă a tratamentelor farmacologice și a procedurilor de revascularizare poate explica aceste diferențe de rezultat.[12]

În Studiul Global Burden of Disease din 2013 (GBD 2013), printre 306 de boli și leziuni din 188 de țări, accidentul vascular cerebral s-a clasat ca a doua cauză principală a anilor de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) după boala cardiacă ischemică.[13] În plus , GBD 2013 a arătat o creștere de peste trei ori a poverii accidentului vascular cerebral (4,85 milioane decese prin accident vascular cerebral, 91,4 milioane DALY) în țările în curs de dezvoltare, comparativ cu țările cu venituri mari (1,6 milioane decese, 21,5 milioane DALY).[14] În total, au existat aproximativ 25,7 milioane de supraviețuitori ai AVC (71% cu accident vascular cerebral ischemic), 6,5 milioane de decese prin accident vascular cerebral (51% din cauza accidentului vascular cerebral ischemic), 113 milioane DALY atribuite accidentului vascular cerebral (58% accident vascular cerebral ischemic) și 10,3 milioane de persoane cu accident vascular cerebral nou (67% ischemic). [8] A existat o reducere substanțial mai mare a ratelor mortalității prin AVC în țările dezvoltate, comparativ cu țările în curs de dezvoltare.

Pe scurt, ratele asociate accidentului vascular cerebral sunt în creștere și sunt determinate de povara accidentelor vasculare cerebrale în țările cu venituri mici. Aceste observații oferă o oportunitate potențială de a preveni mai bine accidentul vascular cerebral și de a implementa sisteme de îngrijire acută mai sofisticate în regiunile în curs de dezvoltare.[15] Unul dintre noi (PBG) a fost implicat în dezvoltarea unui prototip de studiu la nivel mondial, bazat pe internet, privind capacitatea de diagnostic și tratament pentru accident vascular cerebral în țările în curs de dezvoltare (Chile, Georgia, Nigeria, Qatar, India, Lituania, Kazahstan, Indonezia, Brazilia și Bangladesh).[16] Am găsit o corelație semnificativă între venituri și accesul sau accesibilitatea la o serie de diagnostice și tratamente pentru AVC.

Hipertensiune arterială și risc de accident vascular cerebral

Tensiunea arterială este un factor asociat cu un risc continuu de accident vascular cerebral. [11,12] Nu ne mai gândim la riscul de accident vascular cerebral cu creșterea tensiunii arteriale ca efect de prag. Lawes et al. au arătat în studiile de cohortă că pentru fiecare tensiune arterială sistolica cu 10 mm Hg mai scăzută, a existat o reducere a accidentului vascular cerebral cu aproximativ o treime la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani, iar această asociere a fost continuă până la cel puțin un nivel al tensiunii arteriale de 115/75 mm Hg.[17] În plus, relația a avut loc în funcție de sex, regiune, subtip de accident vascular cerebral și pentru evenimentele fatale și nefatale. În studiile controlate randomizate, o reducere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice a fost asociată cu o reducere a riscului de accident vascular cerebral cu aproximativ o treime. [13] Autorii au subliniat că au existat beneficii mai mari ale unei scăderi mai mari a tensiunii arteriale și ale menținerii scăderii tensiunii arteriale în cazul reducerii accidentului vascular cerebral și au contestat importanța alegerii agentului inițial de scădere a tensiunii arteriale. [13]

Cohorta Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE).
Studiul a fost efectuat pe mai mult de 150.000 de adulți în
despre mortalitatea bolilor cardiovasculare, incidența și
riscuri. [6] În PURE, mortalitate de caz ajustată în funcție de vârstă și de sex
ratele de accident vascular cerebral au fost cele mai ridicate în rândul țărilor cu venituri mici
urmată în ordine descrescătoare de venituri medii și înalte
țări cu venituri. În general, deși sarcina factorului de risc a fost
țările cu venituri mari. Țările cu venituri mari au avut o povară mare de riscuri, dar un control mai bun al acestor riscuri și nu numai

Tensiunea arterială sistolică a devenit principala țintă pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a bolilor cardiovasculare. Deoarece tensiunea arterială sistolică continuă să crească odată cu vârsta, iar tensiunea arterială diastolică crește până la aproximativ 50 de ani și scade după aceea când accidentul vascular cerebral și alte boli cardiovasculare încep să crească substanțial, tensiunea arterială sistolică este ținta majoră a intervenției, în special pentru cei mai în vârstă **335.**

TABLE 36.1 Categories for Classification of Stroke of the Brain, Spinal Cord, and Retina

Ischemic Stroke	1. Large artery atherosclerotic extracranial or intracranial occlusive disease 2. Embolism (cardio-aortic, artery-to-artery) 3. Small artery occlusion (lacunar) 4. Uncommon causes of stroke (e.g., arterial dissection, cardiac, or arterial surgery and interventions) 5. Undetermined causes (cryptogenic): when there is suspicion of an embolism, for example, but no obvious source is identified; or incomplete evaluation 6. Unclassified (e.g., more than one possible mechanism)
Silent or Unexpected Stroke	1. Small deep infarction 2. White matter disease (leukoaraiosis) 3. Cerebral microbleeds 4. Spații perivasculare lărgite
Hemoragic accident vascular cerebral	1. Hemoragie intraparenchimatoasă (hipertensivă și nehipertensiv [de exemplu, anticoagulant sau droguri ilicite indus]) 2. Hemoragia subarahnoidiană

de peste 50 de ani. [14] Se estimează că creșterea tensiunii arteriale crește riscul de accident vascular cerebral de până la trei sau de patru ori în comparație cu cei fără tensiune arterială crescută. [11] Pe baza unei meta-analize a datelor individuale ale pacientului, scăderea tensiunii arteriale este asociată cu o protecție relativă similară la toate nivelurile de risc cardiovascular inițial; cu toate acestea, există o reducere mai mare a riscului absolut pe măsură ce riscul de referință crește. [15]

După cum sa menționat mai sus, un număr substanțial de studii epidemiologice observaționale leagă hipertensiunea arterială de accidentul vascular cerebral, iar numeroase studii clinice arată beneficiul scăderii tensiunii arteriale asupra incidenței sau recidivei accidentului vascular cerebral. În plus, calculele riscului atribuibil populației (PAR) plasează hipertensiunea ca fiind cel mai important factor remediabil, deoarece explică cel mai mare procent de risc de accident vascular cerebral. PAR pentru hipertensiune arterială în accident vascular cerebral este în intervalul 25% până la aproape 50%. [12,16] În studiul INTERSTROKE, un proiect mare caz-control, au existat participanți din 22 de țări din diferite regiuni geografice și s-a arătat că 10 factori de risc au fost asociați cu 90% din riscul de accident vascular cerebral. [17] PAR pentru hipertensiune arterială în raport cu accidentul vascular cerebral a fost de 34,6%. În general, riscul relativ sau estimarea riscului relativ de hipertensiune arterială pentru accident vascular cerebral este de trei ori până la nouă ori. [18]

TRATAMENTUL AVC ISCHEMIC ACUT

După cum sa menționat anterior în acest capitol, clasificarea accidentului vascular cerebral include o serie de subtipuri ischemice majore, precum și cele două subtipuri hemoragice majore: hemoragia subarahnoidiană și hemoragia intraparenchimatoasă. Deoarece sfera și profunzimea subiectului despre managementul AVC-ului acut este atât de largă, ne vom limita în mare măsură discuția din acest capitol la managementul AVC ischemic acut, [19,20.] dar va revizui, de asemenea, studii clinice selectate care abordează reducerea tensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral hemoragic. Pentru recenzii despre gestionarea hemoragiei subarahnoidiene și a hemoragiei intraparenchimatoase, cititorul este trimis la surse autorizate găsite în altă parte. [21-23]

Scăderea tensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral ischemic acut

Conform ghidurilor din 2013 ale Asociației Americane a Inimii (AHA)/Asociației Americane de AVC (ASA) pentru gestionarea precoce a accidentului vascular cerebral ischemic acut, se recomandă următoarele indicații privind tensiunea arterială bazate pe dovezi (evaluarea dovezilor în funcție de clasă și nivel sunt în paranteză). [19] (1) Pentru pacienții eligibili să primească activator de plasminogen tisular intravenos (tPA), tensiunea arterială ar trebui să fie scăzută

la mai puțin de 185/110 mm Hg (clasa I, Nivel de Evidență [LOE] B) și menținut înainte de inițierea terapiei trombolitice; (2) După administrarea intravenoasă de tPA, tensiunea arterială trebuie menținută sub 180/105 mm Hg timp de cel puțin 24 de ore după tratamentul cu tPA; (3) Pentru procedurile de recanalizare și până când devin disponibile informații suplimentare despre studii științifice, recomandările tocmai menționate trebuie urmate pentru procedurile de recanalizare intervențională, inclusiv fibrinoliza intraarterială (clasa I, LOE C); (4) Pentru pacienții cu tensiune arterială crescută substanțial și care nu sunt supuși procedurilor de tPA intravenoasă sau de recanalizare, este rezonabil să se scadă tensiunea arterială cu aproximativ 15% în primele 24 de ore după debutul accidentului vascular cerebral. Îndrumările indică în continuare că medicamentele pentru scăderea tensiunii arteriale trebuie renunțate, cu excepția cazului în care tensiunea arterială sistolica este mai mare de 220 mm Hg sau diastolică este mai mare de 120 mm Hg (clasa I, LOE C) sau există o indicație convingătoare pentru a trata altfel tensiunea arterială (de exemplu, insuficiența cardiacă). Medicamentele inițiale pentru scăderea tensiunii arteriale pot include labetalol intravenos, nicardipină sau altele [19] ; (5) Administrarea terapiei antihipertensive în 24 de ore de la accident vascular cerebral este relativ sigură. Este rezonabilă reluarea medicamentelor de scădere a tensiunii arteriale la 24 de ore după debutul accidentului vascular cerebral pentru persoanele cu hipertensiune arterială preexistentă și care sunt stabile din punct de vedere neurologic (clasa IIa, LOE B); și (6) Pentru pacienții care nu sunt supuși unor strategii de reperfuzie acută, datele privind scăderea tensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral ischemic acut sunt neconcludente sau contradictorii, iar beneficiul unui astfel de tratament nu este bine stabilit (clasa IIb, LOE C). S-a argumentat că în accidentul vascular cerebral ischemic acut o scădere prea mare a tensiunii arteriale ar putea duce la extinderea infarctului cerebral într-o emisferă cerebrală deja ischemică cu compromis penumbral, dar o tensiune arterială prea mare ar putea potența edemul cerebral, transformarea hemoragică și agravarea rezultatului neurologic. [24,25]

Concluziile procesului actualizate

De la publicarea ghidurilor AHA/ASA 2013 pentru managementul precoce al accidentului vascular cerebral ischemic acut, au fost publicate mai multe studii majore noi care abordează controlul tensiunii arteriale. China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke (CATIS) a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat, organizat pentru a testa dacă scăderea moderată a tensiunii arteriale în 48 de ore de la debutul accidentului vascular cerebral ischemic acut ar putea reduce decesul și invaliditatea majoră la 14 zile sau la externarea din spital. [26] Pacienții aveau vârsta de 60 de ani, au fost randomizați în aproximativ 15 ore de la debutul accidentului vascular cerebral, aveau o insuficiență ușoară acută a accidentului vascular cerebral la examenul neurologic și aveau tensiuni arteriale de intrare de aproximativ 167/97 mm Hg. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei intravenos au fost tratamentul de primă linie. În 24 de ore, țintele de tensiune arterială au fost îndeplinite, deoarece tensiunea arterială sistolica medie (TAS) a fost scăzută cu 12,7% în grupul de tratament activ și cu 7,2% în grupul de control. Până în ziua 7, tensiunile sanguine ale grupului corespunzătoare au fost de 137,3 mm Hg și, respectiv, 146,5 mm Hg. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în rezultatele primare (deces și dizabilitate majoră la 14 zile sau externare) sau secundare (deces și dizabilitate majoră la 3 luni) între grupurile de scădere a tensiunii arteriale intensive și mai puțin intensive. În studiul Eficacitatea Oxidului Nitric în AVC (ENOS), terapia cu trinitrat de gliceril transdermic timp de 7 zile și administrată în 48 de ore de la debutul accidentului vascular cerebral ischemic sau hemoragic a fost comparată cu controlul. Terapia activă de scădere a tensiunii arteriale a redus semnificativ tensiunea arterială și a fost sigură, dar nu a îmbunătățit rezultatul funcțional pe baza Scalei Rankin modificate (mRS). [27]

Studiile menționate mai sus și altele, cu excepția studiului Scandinavian Candesartan Acute Stroke (SCAST) (a existat un semnal de rezultat slab pe baza mRS), sugerează că scăderea tensiunii arteriale

în accidentul vascular cerebral acut este în general sigură, dar rezultatele secundare ar putea fi

compromisă. [28-31] Astfel, a existat un apel de a menține terapia de scădere a tensiunii arteriale la pacienții cu AVC ischemic acut până când aceștia sunt considerați stabili din punct de vedere medical și neurologic și, prin urmare, au acces oral sau enteral adecvat. [32]

Variabilitatea tensiunii arteriale

Unul dintre autori (PBG) a fost implicat în studiul variabilității tensiunii arteriale după un accident vascular cerebral ischemic acut. [33,34] Variabilitatea tensiunii arteriale după accidentul vascular cerebral ischemic a fost asociată cu deteriorarea neurologică și, prin urmare, servește drept țintă pentru o posibilă intervenție pentru îmbunătățirea rezultatelor și necesită studii suplimentare. [32]

Scăderea tensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral hemoragic acut

Ghidul AHA/ASA 2015 pentru managementul tensiunii arteriale în hemoragia intracerebrală spontană [21] recomandă: (1) Scăderea tensiunii arteriale sistolice acută la 140 mm Hg ca strategie sigură la pacienții cu tensiune arterială sistolica între 150 și 220 mm Hg (clasa I, LOE A). În plus, această strategie de management poate fi eficientă pentru îmbunătățirea rezultatului funcțional (clasa IIa, LOE B); și (2) Pentru pacienții cu tensiune arterială sistolică mai mare de 220 mm Hg, reducerea agresivă a tensiunii arteriale cu terapie continuă cu perfuzie intravenoasă și monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale poate fi rezonabilă (clasa IIb, LOE C).

O considerație cheie în dezvoltarea recomandărilor de mai sus pentru scăderea tensiunii arteriale pentru hemoragia intracerebrală spontană a fost Reducerea intensivă a tensiunii arteriale în procesul de hemoragie cerebrală acută 2 (INTERACT2). [35] În acest studiu, în care scăderea intensă a tensiunii arteriale (o țintă de TAS <140 mm Hg) a fost comparată cu tratamentul orientativ (o țintă de tensiune arterială sistolica <180 mm Hg), rezultatul primar (deces sau dizabilitate severă la 90 de zile) nu a fost redus semnificativ cu tratamentul intensiv. Cu toate acestea, o analiză ordinară a mRS a arătat un rezultat funcțional îmbunătățit cu scăderea intensă a tensiunii arteriale. [35] Un alt studiu de scădere a tensiunii arteriale în hemoragia cerebrală acută, Tratamentul antihipertensiv în hemoragia cerebrală acută (ATACH) II, [36] a fost oprit recent prematur, dar rezultatele nu au fost publicate.

Ghid 2015 pentru managementul precoce al pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut în relație cu tratamentul endovascular

Cinci studii clinice majore cu predominant stent retrievers desfășurați pentru recanalizarea arterelor cerebrale mari în accidentul vascular cerebral ischemic acut [37-41] au condus la recomandările de actualizare a ghidurilor AHA/ASA din 2015 pentru utilizarea acestor dispozitive în gestionarea timpurie a accidentului vascular cerebral. [20] Detaliile celor cinci studii sunt analizate în altă parte. [20] Recomandări cheie din 2015 AHA/ASA în legătură cu terapia de recanalizare endovasculară [20] includ: (1) Utilizarea tPA intravenoasă ca prim pas pentru pacienții eligibili luați în considerare pentru terapia endovasculară intraarterială (clasa I, LOE A); și (2) Terapia endovasculară cu un stent retriever ar trebui să fie desfășurată la pacienți în conformitate cu următoarele - criterii (clasa I, LOE A): *A.* Scor mRS înainte de accident vascular cerebral de 0 sau 1; *B.* Administrarea de tPA intravenos în decurs de 4,5 ore de la debutul accidentului vascular cerebral; *C.* Pentru ocluzia cauzală a arterei carotide interne sau a arterei cerebrale medii proximale (M1); *D.* 18 ani sau mai mult; *E.* Scorul National Institutes of Health Stroke Scale de 6 sau mai mare; *F.* ASPECTE (o scală de gradare pentru modificarea ischemică acută la tomografie computerizată [CT]) scor de 6 sau mai mare; și *G.* Tratamentul endovascular poate fi inițiat (puncție inghinală) în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor de AVC. Alte recomandări din acest ghid sunt discutate în altă parte. [20]

TABELUL 36.2 Recomandări generale de tratament pentru managementul precoce al accidentului vascular cerebral ischemic acut

1. Sprijinul căilor respiratorii și al ventilatorului dacă căile respiratorii sunt compromise
2. Menține saturația de oxigen >94% (oxigenul suplimentar nu este indicat la pacienții nonhipoxici)
3. Terapie antipiretică dacă apare febră
4. Creșterea tensiunii arteriale (vezi text)
5. Evitați hipoglicemia și dacă hiperglicemic, tratați până la un nivel de glucoză de 140-180 mg/dL
6. Evaluarea înghițirii pentru a evalua potențialul de aspirație
7. Terapia anticoagulantă subcutanată pentru prevenirea trombozei venoase profunde la pacienții imobilizați
8. Evitați cateterul vezical permanent
9. Utilizați un set standardizat de ordine a curselor
10. Managementul edemului acut sau al convulsiilor (vezi referința 19 pentru detalii)

(De la Jauch EC, Saver JL, Adams HP și colab. Ghiduri pentru managementul timpuriu al pacienților cu AVC ischemic acut. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. Stroke . *2013;44:870-947.)*

Recomandări generale de tratament pentru managementul precoce al AVC ischemic acut

Tabelul 36.2 listează alte recomandări generale de tratament pentru gestionarea accidentului vascular cerebral ischemic acut precoce. [19]

MANAGEMENTUL AVC CRONIC

Persoanele care au suferit un accident vascular cerebral ischemic sau AIT prezintă un risc ridicat de accident vascular cerebral recurent. [1] Din numărul total de accidente vasculare cerebrale care apar în Statele Unite în fiecare an, cele recurente reprezintă aproape 25%. Se estimează că riscul anual de un viitor AVC ischemic după un accident vascular cerebral inițial sau AIT este de aproximativ 3% până la 4%. [42] Având în vedere această rată medie anuală a recurenței accidentului vascular cerebral în timp, există un risc mai mare la început (adică, în primul an) în comparație cu epocile ulterioare. În plus, pe măsură ce trece timpul, riscul unui eveniment coronarian major crește. Astfel, este important să fim conștienți de riscul coronarian la pacienții cu AVC (și invers).

Riscul de accident vascular cerebral recurent va varia în funcție de subtipul de accident vascular cerebral, vârstă, condițiile comorbide și aderarea la terapia preventivă. [42] Hipertensiunea arterială este recunoscută ca un risc de accident vascular cerebral recurent timpuriu și târziu. [43] În mod tradițional, hipertensiunea arterială nu a fost bine controlată într-un număr de studii recurente de prevenire a accidentului vascular cerebral până mai recent, când s-a demonstrat că antrenamentul stilului de viață și un efort concertat de monitorizare și tratare a tensiunii arteriale reprezintă o strategie extrem de eficientă. [44]

S-a observat că ratele de accident vascular cerebral recurent la 7, 30 de zile și 90 de zile sunt mai mari pentru subtipurile de AVC aterosclerotic și embolic cardiac în comparație cu AVC lacunar. [45] Astfel, definirea corectă a subtipului de accident vascular cerebral are semnificație prognostică și, de asemenea, dictează abordarea terapeutică, așa cum vom afla în secțiunile următoare.

Într-un studiu observațional cu un singur centru, controlul inadecvat al tensiunii arteriale a fost legat de o recurență mai mare a hemoragiei intraparenchimatoase lobare și nelobare, sugerând necesitatea unui studiu clinic suplimentar pentru controlul tensiunii arteriale la supraviețuitorii hemoragiei cerebrale. [46] De asemenea, într-un studiu de cohortă retrospectiv efectuat la 19 centre germane de îngrijire terțiară în rândul persoanelor cu hemoragie intraparenchimatoasă asociată anticoagulării orale, inversarea rapidă a unui raport internațional normalizat (INR) crescut și scăderea TAS la mai puțin de 160 mm Hg în 4 ore a fost asociată cu rate mai mici de mărire a hematomului. [47] În plus, revenirea la terapia orală anticoagulante a fost legată de un risc mai scăzut de evenimente ischemice ulterioare. [47]

Managementul tensiunii arteriale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent

Declarația de orientare AHA/ASA din 2014 pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent recomandă următoarele în legătură cu sângele

managementul presiunii [42] : (1) Deși inițierea terapiei de scădere a tensiunii arteriale după un accident vascular cerebral pentru persoanele cu tensiune arterială mai mică de 140/90 mm Hg este de beneficiu incert (clasa IIb, LOE C), terapia tensiunii arteriale poate fi inițiată în câteva zile după accident vascular cerebral pentru cei cu o tensiune arterială de 140 sau 90 mm Hg sau mai mare (clasa I, LOE B); (2) Reluarea terapiei de scădere a tensiunii arteriale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent și a altor evenimente vasculare este indicată pentru cei cu antecedente de hipertensiune arterială (clasa I, LOE A); (3) Este rezonabil să se urmărească o tensiune arterială țintă mai mică de 140/90 mm Hg (clasa IIa, LOE B), și este rezonabil să se țintească o tensiune arterială sistemică mai mică de 130 mm Hg la pacienții cu infarct lacunar simptomatic recent (clasa IIb, LOE B); (4) Modificările stilului de viață (restricție de sare, scădere în greutate, dietă bogată în fructe și legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, exerciții fizice regulate și consum limitat de alcool) sunt o componentă rezonabilă a unui regim de terapie pentru scăderea tensiunii arteriale (clasa IIa, LOE C); (5) Regimul optim de tratament medicamentos rămâne incert; cu toate acestea, diureticele sau un diuretic plus inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sunt considerate utile (clasa I, LOE A); și (6) Agenții specifici de scădere a tensiunii arteriale ar trebui să fie aleși pe baza proprietăților farmacologice, mecanismului de acțiune și caracteristicilor pacientului (de exemplu, prezența diabetului zaharat, insuficiență cardiacă, boală renală) (clasa IIa, LOE B).

Selectați datele din studiu care influențează recomandările de scădere a tensiunii arteriale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic recurent

Două studii se evidențiază ca având o influență majoră asupra ghidului de mai sus pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent în relație cu managementul tensiunii arteriale: Studiul privind protecția cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent (PROGRESS) și Prevenirea secundară a accidentelor vasculare cerebrale subcorticale mici (SPS3). PROGRESS a prezentat inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei, perin dopril, cu sau fără diuretic, indapamidă, comparativ cu placebo într-un studiu amplu conceput pentru a include persoane cu accident vascular cerebral sau AIT în ultimii 5 ani. [48] Tratamentul activ a redus tensiunea arterială cu 9/4 mm Hg. În general, a existat o reducere semnificativă statistic cu 28% a riscului relativ de accident vascular cerebral recurent și o reducere de 50% a hemoragiei intracerebrale recurente, favorizând brațul de tratament pe bază de perindopril. Perindopril singur a obținut un efect de scădere a tensiunii arteriale de 5/3 mm Hg și nu a obținut rezultate semnificative statistic de reducere a AVC. Cu o scădere mai mare a tensiunii arteriale (12/5 mm Hg cu terapia combinată), a existat o reducere mai mare a obiectivelor cheie ale studiului.

SPS3 a fost un studiu randomizat deschis al creierului RMN care a definit infarctele lacunare simptomatice. [49] Țintele de tratament pentru scăderea SBP au fost stabilite pentru două grupuri de comparație: mai puțin de 130 mm Hg față de 130 până la 149 mm Hg. Obiectivul principal, similar cu PROGRESS, a fost reducerea accidentului vascular cerebral de toate cauzele. Grupul de tratare a tensiunii arteriale cu intensitate mai mare a atins o TAS sistolică medie de 127 mm Hg, în timp ce grupul cu tratament mai puțin intens a atins o TAS de 138 mm Hg după 1 an. Nu a existat niciun avantaj semnificativ statistic al scăderii intense a tensiunii arteriale la toate accidentele vasculare cerebrale; accident vascular cerebral fatal; sau compusul de infarct miocaral sau moarte vasculară. Cu toate acestea, orragia tivului intracerebral a fost redusă semnificativ (reducere relativă de 63%; p = 0,03). Terapia intensivă de scădere a tensiunii arteriale a fost considerată sigură. Medicamentele pentru scăderea tensiunii arteriale au fost prescrise la discreția echipei de studiu și au fost furnizate de formularul local.

Meta-analiză a studiilor randomizate controlate în prevenirea recurenței AVC a arătat o reducere a accidentului vascular cerebral recurent cu scăderea tensiunii arteriale cu 29% și o reducere a evenimentelor cardiovasculare cu 31%. [50] Cu toate acestea, nu a existat niciun avantaj pentru reducerea infarctului miocardic sau a mortalității de toate cauzele. [50]

**TABELUL 36.3 Managementul unor riscuri selectate sau afecțiunilor cerebrale după accident vascular cerebral ischemic sau
Atacul ischemic tranzitoriu**

1. Lipide: terapia cu statine cu proprietăți de scădere intensă a lipidelor și modificarea stilului de viață dacă colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută este de 100 mg/dL sau mai mult și accident vascular cerebral aterosclerotic
2. Stenoza simptomatică a arterei carotide extracraniene:
   A. Mai puțin de 50% stenoza arterei carotide: management medical
   B. Între 50% și 69% stenoza arterei carotide: individualizați managementul medical sau medical plus endarterectomia carotidiană pe baza caracteristicilor pacientului, vârstă și comorbidități
   C. Între 70% și 99% stenoza arterei carotide: endarterectomie carotidiană plus management medical
   D. Stentarea arterei carotide: dacă lumenul arterei carotide este redus cu mai mult de 70% prin imagistică neinvazivă sau cu mai mult de 50% prin angiografia cerebrală convențională pe cateter și accesul chirurgical direct la artera carotidă este dificil (de exemplu, bifurcație carotidă mare), comorbiditățile medicale cresc riscul de intervenție chirurgicală directă sau există circumstanțe locale de radiologie prealabilă a carotidei endarterectomia dificilă
3. Ateroscleroza intracraniană a arterei mari:
   A. Bypass-ul extracranian până la intracranian nu este recomandat
   B. Management medical agresiv, incluzând, dar fără a se limita la, o terapie cu statine de mare eficiență și o țintă a tensiunii arteriale mai mare de 140/90 mm Hg dacă stenoză de 50% până la 99%
   C. Dacă stenoză este de 70% până la 99%: clopidogrel 75 mg pe zi plus aspirină timp de 90 de zile, urmată de monoterapie antiplachetă
   D. Stentul intracranian nu este recomandat pentru utilizare de rutină
4. Fibrilație atrială nonvalvulară:
   A. Dacă cauza accidentului vascular cerebral este incertă, monitorizarea continuă a ritmului cardiac de 30 de zile
   B. Warfarină, apixaban, dabigatran sau rivaroxaban (alegere rezonabilă) [a]
   C. Dacă anticoagularea orală este contraindicată, luați în considerare aspirina în monoterapie sau aspirina plus clopidogrel
5. Terapia antiplachetă (dacă nu există indicații pentru anticoagulare orală):
   A. Aspirină 50 până la 325 mg pe zi sau aspirină 25 mg plus dipiridamol cu eliberare prelungită 200 mg de două ori pe zi sau clopidogrel 75 mg pe zi
   B. Aspirina plus clopidogrel pot fi luate în considerare în decurs de 24 de ore de la un accident vascular cerebral ischemic minor sau un atac ischemic tranzitoriu timp de 90 de zile, urmat de monoterapie antiagregant plachetar, în caz contrar, aspirina plus clopidogrel nu este indicată decât dacă există o altă indicație convingătoare (de exemplu, stentul arterei coronare)

[a] Edoxaban a fost aprobat pentru această indicație după publicarea acestei declarații.
(De la Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR și colab. Ghiduri pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral și atac ischemic tranzitoriu. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. Stroke *. 2014;45:2160-2236.)*

Managementul unor riscuri selectate sau afecțiunilor cerebrale după accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu

Gestionarea riscurilor selectate sau a afecțiunilor cerebrovasculare pentru prevenirea recurenței AVC este listată în Tabelul 36.3 , în - conformitate cu ghidul AHA/ASA 2014. [42]

MANAGEMENTUL TENSIUNII ARTERIALE PENTRU SELECȚI CONDIȚII DE PREVENIRE A AVC RECURENTES

Conservarea cogniției și a tensiunii arteriale

Deficiența cognitivă este frecventă după un accident vascular cerebral și până la aproximativ o treime dintre aceste persoane pot avea - deficiențe cognitive semnificative. În plus, s-a estimat că tensiunea arterială crescută la mijlocul vârstei poate reprezenta 5% și 8% din boala Alzheimer (AD) la nivel mondial și, respectiv, în SUA, iar riscul relativ de creștere a tensiunii arteriale la AD este de aproximativ 1,6. [51] Într-o evaluare a dovezilor și o declarație de orientare AHA/ASA din 2011 sa concluzionat că la pacienții cu AVC, scăderea tensiunii arteriale

este eficientă pentru reducerea demenței după accident vascular cerebral (clasa I, LOE B); există dovezi rezonabile că scăderea tensiunii arteriale la persoanele de vârstă mijlocie și tinerii vârstnici poate preveni

demență la sfârșitul vieții (clasa IIa, LOE B); iar utilitatea scăderii tensiunii arteriale la persoanele cu vârsta peste 80 de ani pentru prevenirea demenței este neconfirmată (clasa IIb, LOE B). [52] Există incertitudine cu privire la valoarea scăderii tensiunii arteriale pentru menținerea funcției cognitive, deoarece au existat metodologii de studiu disparate, oportunități ratate de studiu în multe studii cardiovasculare, o serie de studii care sugerează că scăderea tensiunii arteriale poate fi utilă și altele care nu au arătat niciun beneficiu, lipsa datelor din studiile clinice pe termen lung începând cu viața mijlocie sau mai devreme și un studiu mai bun pentru tensiunea arterială poate fi mai bun pentru păstrarea funcției cognitive la cei foarte bătrâni. [53-55] Astfel, se poate dovedi că controlul tensiunii arteriale poate avea efecte diferite asupra cogniției în funcție de vârsta absolută. [53] În plus, controlul riscurilor cardiovasculare multiple, inclusiv a tensiunii arteriale, poate fi necesar pentru a obține conservarea cognitivă cu succes. [56] În prezent și având în vedere echilibrul în ceea ce privește controlul tensiunii arteriale și menținerea vitalității cognitive, vă recomandăm să urmați parametrii de control al tensiunii arteriale din ghidul AHA/ASA 2011. [52]

Boala arterială mare ocluzivă de grad înalt

Reducerea riscului de accident vascular cerebral este foarte dependentă de scăderea tensiunii arteriale, în special în cazul accidentului vascular cerebral hemoragic. [57] Cu toate acestea, când vine vorba de prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic recurent, poate exista o curbă în formă de „J", așa cum a demonstrat Ovbiagele și colab. în studiul Prevention Regimen for Effectively Preventing Second Strokes (PROFESS), în care nivelurile tensiunii arteriale sistolice în timpul urmăririi în intervalul foarte scăzut-normal (<120 mm Hg), ridicat (140 până la <150 mm Hg) sau foarte ridicat (≥ 150 mm Hg) au fost asociate cu risc crescut de recidivă a accidentului vascular cerebral. [58] În plus, atunci când există o boală cerebrovasculară ocluzivă intracraniană simptomatică de grad înalt , s-a demonstrat că pacienții cu perfuzie mizerabilă pe baza tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) au avut un risc crescut de accident vascular cerebral ipsilateral atunci când tensiunea arterială sistolica era mai mică de 130 mm Hg. [59] În Studiul de Chirurgie a Ocluziei Carotide (COSS) într-o dimensiune limitată a eșantionului într-o analiză non-primară, a existat un beneficiu pentru reducerea accidentului vascular cerebral la pacienții care aveau tensiune arterială 130/85 sau mai puțin Hg față de mai mult de 130/85 mm Hg, ocluzie a arterei carotide și extracție crescută de oxigen în studiul PET. [60] Într-o analiză nonprimară a studiului asupra bolii intracraniene simptomatice cu aspirina cu warfarină (WASID), tensiunea arterială sistolica de 160 mm Hg sau mai mare a fost asociată cu cele mai mari rate ipsilaterale recurente ale accidentelor vasculare cerebrale, comparativ cu niveluri mai scăzute ale tensiunii arteriale. [61] Datele de mai sus pot fi interpretate ca sugerând o tensiune arterială în intervalul de la 130 la 139/80 la 85 mm Hg ca o țintă rezonabilă atunci când există o boală ocluzivă a arterelor mari de grad înalt.

REZUMAT

Tensiunea arterială peste 140/90 mm Hg este un factor de risc important și modificabil pentru primul accident vascular cerebral și recurent. Scăderea tensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral ischemic acut este, în general, sigură, dar nu s-a demonstrat că reduce decesul precoce sau dizabilitatea și s-a exprimat îngrijorarea că o astfel de terapie poate înrăutăți rezultatele funcționale. În ceea ce privește accidentul vascular cerebral hemoragic, scăderea intensă acută a tensiunii arteriale (adică o țintă < 140 mm Hg sistolică) nu s-a dovedit a reduce decesul sau invaliditatea severă, dar poate îmbunătăți rezultatul funcțional. În anumite condiții, scăderea tensiunii arteriale nu s-a demonstrat în mod concludent că reduce riscul de afectare sau declin cognitiv, iar persoanele cu ocluzie a arterelor mari pot beneficia de scăderea tensiunii arteriale, dar o tensiune arterială prea mare sau prea scăzută poate duce la un risc crescut de accident vascular cerebral recurent. Tabelul 36.4 enumeră țintele tensiunii arteriale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și gestionarea accidentului vascular cerebral acut pe baza instrucțiunilor de orientare analizate în acest capitol și a experienței autorilor.

TABELUL 36.4 Țintele tensiunii arteriale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și gestionarea accidentului vascular cerebral acut

Următoarele ținte ale tensiunii arteriale pot fi rezonabile pentru prevenirea accidentului vascular cerebral:

1. Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent/atac ischemic tranzitoriu (AIT) în general: urmăriți o țintă a tensiunii arteriale mai mică de 140/90 mm Hg (interval țintă: 130 la 139/80 la 85 mm Hg)
2. În cazul unui infarct lacunar: luați în considerare o țintă a tensiunii arteriale sistolice mai mică de 130 mm Hg
3. Trebuie avută în vedere prudență la scăderea tensiunii arteriale atunci când există o ocluzie simptomatică de grad înalt sau totală a arterelor cerebrale mari, cum ar fi carotida, bazilară și cerebrală mijlocie (M1): în absența ghidajului de scanare cu tomografie cu emisie de pozitroni, este rezonabil să se urmărească o țintă de tensiune arterială mai mică de 140/90 mm Hg (interval țintă: 130/80 mm Hg) până la 1833 mm Hg.
4. Deși o curbă de scădere a tensiunii arteriale în formă de J poate să nu fie o considerație majoră pentru prevenirea primului AVC, aceasta poate exista pentru prevenirea recurenței AVC: urmăriți o țintă a tensiunii arteriale mai mică de 140/90 mm Hg (interval țintă: 130 la 139/80 la 85 mm Hg)

Următoarele ținte ale tensiunii arteriale pot fi rezonabile pentru tratamentul accidentului vascular cerebral acut:

1. Pentru accident vascular cerebral ischemic acut și administrare intravenoasă a activatorului de plasminogen tisular (tPA) sau proceduri de recanalizare intraarterială: urmăriți o tensiune arterială mai mică de 185/110 mm Hg și mențineți tensiunea arterială la mai puțin de 180/105 mm Hg timp de 24 de ore după terapia intravenoasă cu tPA
2. Pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut fără administrare intravenoasă de tPA sau procedură de recanalizare intraarterială: cu excepția cazului în care există o indicație convingătoare (de exemplu, insuficiență cardiacă), scăderea tensiunii arteriale poate fi oprită până la un nivel sistolic de 220 mm Hg sau un nivel diastolic de 120 mm Hg.
3. Pentru hemoragie intraparenchimatoasă acută: urmăriți o tensiune arterială sistolică de 140 mm Hg

Referințe

1. Gorelick PB, Ruland S. Boala cerebrală. *Boala-o-lună* . 2010;56:33-100.
2. Gorelick PB, Farooq MU. Accident vascular cerebral: un accent pe linii directoare. *Lancet Neurol* . 2015;14:2-3.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. O definiție actualizată a accidentului vascular cerebral pentru secolul 21. O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2013;44:2064-2089.
4. Kim BJ, Kim JS. Clasificarea subtipului de accident vascular cerebral ischemic: un punct de vedere asiatic. *J Stroke (Coreea)* . 2014;16:8-17.
5. Ay H, Benner T, Arsava M, et al. Un algoritm computerizat pentru clasificarea etiologică a accidentului vascular cerebral ischemic. Clasificarea cauzală a sistemului de accident vascular cerebral. *Accident vascular cerebral* . 2007;38:2979-2984.
6. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Risc cardiovascular și evenimente în 17 țări cu venituri mici, medii și mari. *N Engl J Med* . 2014;371:818-827.
7. GBD 2013 DALY și colaboratori HALE, Murray CJL, Barber RM și colab. Anii de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) la nivel mondial, regional și național pentru 306 de boli și leziuni și speranță de viață sănătoasă (HALE) pentru 188 de țări, 1990-2013: cuantificarea tranziției epidemiologice. *Lancet* . 2015;386:2145-2191.
8. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Actualizare cu privire la povara globală a ischemică și a accidentului vascular cerebral hemoragic în 1990-2013: Studiul GBD 2013. *Neuroepidemiologie* . 2015;45:161-176.
9. Norrving B, Davis SM, Feigin VL și colab. Prevenirea accidentului vascular cerebral la nivel mondial - ce ar putea face ca aceasta să funcționeze? *Neuroepidemiologie* . 2015;45:215-220.
10. Aiyagari V, Pandey D, Testai FD și colab. Un studiu prototip la nivel mondial al modalităților de diagnostic și tratament pentru accident vascular cerebral. *J Stroke Cerebral Dis* . 2015;24:2909–2296.
11. Gorelick PB. Noi orizonturi pentru prevenirea accidentului vascular cerebral; PROGRES și SPERĂ. *Lancet Neurol* . 2002;1:149-156.
12. Gorelick PB. Viitorul prevenirii accidentului vascular cerebral prin modificarea factorilor de risc. În: Fisher M (ed): *Manual de neurologie clinică* . New York: Stroke Part III, Elsevier; 2009.
13. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Tensiunea arterială și accidentul vascular cerebral. O prezentare generală a recenziilor publicate. *Accident vascular cerebral* . 2004;35:1024-1033.
14. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Presiunea sistolica este tot ce conteaza. *Lancet* . 2008;371:2219-2221.
15. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Tratament de scădere a tensiunii arteriale bazat pe riscul cardiovascular: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. *Lancet* . 2014;384:591-598.
16. Gorelick PB. Prevenirea accidentului vascular cerebral. O oportunitate de utilizare eficientă a resurselor de îngrijire a sănătății în următorul deceniu. *Accident vascular cerebral* . 1994;25:220-224.
17. O'Donnell MJ, Xavier D, Lui L, et al. Factori de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic și hemoragic intracerebral în 22 de țări (studiul INTERSTROKE): un studiu caz-control. *Lancet* . 2010;376:112-123.
18. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Ghid pentru prevenirea primară a accidentului vascular cerebral. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2011;42:517-584.
19. Jauch EC, Saver JL, Adams HP și colab. Ghid pentru managementul precoce al pacienților cu AVC ischemic acut. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2013;44:870-947.
20. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 Asociația Americană a Inimii/Asociația Americană pentru AVC a concentrat actualizarea ghidurilor din 2013 pentru managementul precoce al pacienților cu AVC ischemic acut în ceea ce privește tratamentul endovascular. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2015;46:3020-3035.

21. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS și colab. Ghid pentru managementul hemoragiei intracerebrale spontane. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2015;46:2032-2060.

22. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Ghid pentru managementul hemoragiei subarahnoidiene anevrismale. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2012;43:1711-1737.
23. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. Ghidurile Organizației Europene pentru AVC pentru gestionarea anevrismelor intracraniene și a hemoragiei subarahnoidiene. *Cerebrovasc Dis* . 2013;35:93-112.
24. Gorelick PB, Aiyagari V. Managementul hipertensiunii arteriale pentru accidentul vascular cerebral acut: care este obiectivul tensiunii arteriale? *Curr Cardiol Rep* . 2013;15:366.
25. Aiyagari V, Gorelick PB. Managementul tensiunii arteriale pentru accidentul vascular cerebral acut și recurent. *Accident vascular cerebral* . 2009;40:2251-2256.
26. He J, Zhang Y, Xu T și colab. Efectele reducerii imediate a tensiunii arteriale asupra decesului și dizabilității majore la pacienții cu AVC ischemic acut. Studiul clinic randomizat CATIS. *JAMA* . 2014;311:479-489.
27. Anchetatorii studiului ENOS. Eficacitatea oxidului nitric, cu sau fără tratament antihipertensiv continuu, pentru gestionarea hipertensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral acut (ENOS): un studiu controlat randomizat parțial factorial. *Lancet* . 2015;385:617-628.
28. Sandset EC, Bath PMW, Boysen G, et al. în numele Grupului de studiu SCAST. Blocantul receptorilor angiotensinei candesartan pentru tratamentul accidentului vascular cerebral acut (SCAST): un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. *Lancet* . 2011;371:741-750.
29. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al. Efectele tratamentului antihipertensiv după un accident vascular cerebral acut în Studiul colaborativ al antihipertensivelor post-accident vascular cerebral (COSSACS): un studiu prospectiv, randomizat, deschis, orb. *Lancet Neurol* . 2010;9:767-775.
30. Potter J, Mistri A, Brodie F, et al. Controlul hipertensiunii și hipotensiunii arteriale imediat după accident vascular cerebral (CHHIPS) – un studiu controlat randomizat. *Evaluarea tehnologiei în sănătate* . 2009;13:1-73.
31. Bath PMW, Martin RH, Palesch Y, și colab. Efectul telmisartanului asupra rezultatului funcțional, recidivei și tensiunii arteriale la pacienții cu AVC ischemic ușor. O analiză a subgrupului PROFESS . *Accident vascular cerebral* . 2009;40:3541-3546.
32. Gorelick PB. Ar trebui să scadă tensiunea arterială în accidentul vascular cerebral ischemic acut? Procesul CATIS. *J Am Soc Hypertens* . 2015;9:331-333.
33. Kang J, Ko Y, Park JH și colab. Efectul tensiunii arteriale asupra rezultatului funcțional la 3 luni în stadiul subacut al accidentului vascular cerebral ischemic. *Neurologie* . 2012;79:2018-2024.
34. Chung JW, Kim N, Kang J, și colab. Variabilitatea tensiunii arteriale și dezvoltarea deteriorării neurologice precoce în urma accidentului vascular cerebral ischemic acut. *J Hipertensiune arterială* . 2015;33: 2099–2021.
35. Anderson C, Heeley E, Huang Y și colab. Scăderea rapidă a tensiunii arteriale la pacienții cu hemoragie intracerebrală acută. *N Engl J Med* . 2013;368:2355-2365.
36. Qureshi AI, Palesch YY. Tratamentul antihipertensiv în hemoragia cerebrală acută (ATACH) II: design, metode și justificare. *Îngrijirea Neurocritului* . 2011;15:559-576.
37. Berkheimer OA, Fransen PS, Beumer D și colab. Un studiu randomizat de tratament intra-arterial pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut. *N Engl J Med* . 2015;372:11-20.
38. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK și colab. Evaluarea randomizată a tratamentului endovascular rapid al accidentului vascular cerebral ischemic. *N Engl J Med* . 2015;372:1019-1030.
39. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Trombectomie cu stent retriever după t-PA intravenos vs. t-PA singur în accident vascular cerebral. *N Engl J Med* . 2015;372:2285-2295.
40. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ și colab. Terapia endovasculară pentru accidentul vascular cerebral ischemic cu selecție imagistică de perfuzie. *N Engl J Med* . 2015;372:1009-1018.
41. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Trombectomie în decurs de 8 ore de la debutul simptomelor în accidentul vascular cerebral ischemic. *N Engl J Med* . 2015;372:2296-2306.
42. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral și atac ischemic tranzitoriu. Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2014;45:2160-2236.
43. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ și colab. Scorul de risc de accident vascular cerebral Essen prezice evenimente cardiovasculare recurente. O validare în registrul REACH (Reducerea aterotrombozei pentru continuarea sănătății). *Accident vascular cerebral* . 2009;40:350-354.
44. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Consistența controlului tensiunii arteriale după accident vascular cerebral ischemic. Prevalență și prognostic. *Accident vascular cerebral* . 2014;45:1313-1317.
45. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Riscul precoce de recurență în funcție de subtipul de accident vascular cerebral ischemic în studiile de incidență pe populație. *Neurologie* . 2004;62:569-573.
46. Biffi A, Anderson CD, Battey TWK, et al. Asocierea dintre controlul tensiunii arteriale și riscul de hemoragie intracerebrală recurentă. *JAMA* . 2015;314:904-912.
47. Kuramatsu JB, Berner ST, Schellinger PD și colab. Inversarea anticoagulantelor, nivelurile tensiunii arteriale și reluarea anticoagulantei la pacienții cu hemoragie intracerebrală legată de anticoagulare. *JAMA* . 2015;313:824-826.
48. Grupul de colaborare PROGRESS. Studiu randomizat al regimului de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. *Lancet* . 2001;358:1033-1041.
49. Grupul de studiu SPS3. Țintele tensiunii arteriale la pacienții cu accident vascular cerebral lacunar recent: studiul randomizat SPS3. *Lancet* . 2013;382:507-515.
50. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent . *Accident vascular cerebral* . 2014;45:2506-2513.
51. Gorelick PB, Nyenhuis D. ASH Position Paper. Tensiunea arterială și tratamentul persoanelor cu hipertensiune arterială în legătură cu rezultatele cognitive, inclusiv cu funcția executivă. *J Am Soc Hypertens* . 2012;6:309-315.
52. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Contribuții vasculare la afectarea cognitivă și demența: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2011;42:2672-2713.
53. Gorelick PB. Tensiunea arterială și prevenirea tulburărilor cognitive. *JAMA Neurol* . 2014;71:1211-1213.
54. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN și colab. Funcția cognitivă și structura creierului la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 după scăderea intensivă a tensiunii arteriale și a nivelului lipidelor: un studiu clinic randomizat. *JAMA Intern Med* . 2014;174:324-333.
55. Peters R, Beckett N, Forette F și colab. Incident de demență și scăderea tensiunii arteriale în evaluarea funcției cognitive (HYVET-COG): un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet Neurol* . 2008;7:683-689.
56. Ngandu T, Lehitsalo J, Solomon A, et al. O intervenție multidomenială de 2 ani de dietă, exerciții fizice, antrenament cognitiv și monitorizare a riscului vascular versus control pentru a preveni declinul cognitiv la persoanele în vârstă cu risc (FINGER): un studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2015;385:2255-2263.
57. Chrysant SG. Starea actuală a controlului agresiv al tensiunii arteriale. *Lumea J Cardiol* . 2011;3:65-71.
58. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Nivelul tensiunii arteriale sistolice în limitele normale și riscul de accident vascular cerebral recurent. *JAMA* . 2011;306:2137-2144.
59. Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, et al. Perfuzia de mizerie, controlul tensiunii arteriale și riscul de accident vascular cerebral la 5 ani în boala arterială cerebrală majoră simptomatică. *Accident vascular cerebral* . 2015;46:265-268.
60. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, și colab. Risc mai mic de accident vascular cerebral cu tensiune arterială scăzută în ischemia cerebrală hemodinamică. *Neurologie* . 2014;82:1027-1032.
61. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ și colab. Relația dintre tensiunea arterială și recurența accidentului vascular cerebral la pacienții cu stenoză arterială intracraniană. *Circulația* . 2007;115:2969-2975.

37 Diabet zaharat

Radica Z. Alicic și Katherine R. Tuttle



Diabetul zaharat („diabetul”) și hipertensiunea arterială, care coexistă în mod obișnuit, sunt probleme globale de sănătate publică care contribuie la o povară enormă de boli cardiovasculare, boli renale cronice și mortalitate prematură și dizabilități. Prezența ambelor condiții are un efect de amplificare a riscului de complicații microvasculare și macrovasculare.[18] Prevalența diabetului zaharat este în creștere la nivel mondial (Fig. 37.1) . Atât diabetul zaharat, cât și hipertensiunea arterială afectează în mod disproporționat oamenii din țările cu venituri medii și mici și se estimează că 70% din toate cazurile de diabet se găsesc în aceste țări. [2,3] Numai în Statele Unite, costurile totale ale îngrijirii pentru diabet și hipertensiune arterială în anii 2012 și 2011 au fost de 245, respectiv 46 de miliarde de dolari. [4,5] Prin urmare, există un potențial mare pentru sănătate semnificativă și câștiguri economice legate de prevenirea, detectarea și intervenția pentru diabet și hipertensiune arterială.

EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI, HIPERTENSIUNII ȘI COMPLICAȚILOR DIABETICE

pentru diferențele de vârstă ale populației, ratele de deces cardiovascular și ratele de spitalizare pentru infarct miocardic și accident vascular cerebral rămân mai mari de 1,8, 1,7 și, respectiv, 1,5 ori, comparativ cu cei fără diabet.[19] În general, 10% până la 12% dintre decesele cardiovasculare sunt atribuite diabetului. [12-15] Aceste riscuri sunt mult amplificate în rândul celor aproape 50% dintre persoanele cu diabet care dezvoltă boli renale diabetice. Într-adevăr, cea mai mare parte a excesului de risc de deces cauzat de toate cauzele și cardiovasculare în diabet este atribuită prezenței bolii renale diabetice.[20]

Boala diabetică de rinichi este, de asemenea, principala cauză a bolii renale cronice care duce la boală renală în stadiu terminal (IRST) și reprezintă în prezent 44% din cazurile noi anual. [17] Hipertensiunea arterială accelerează progresia bolii renale diabetice, iar disfuncția rinichilor crește și mai mult tensiunea arterială. Există o relație aproape liniară între creșterea tensiunii arteriale medii și scăderea anuală a ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR). [18] Prevalența bolilor cardiovasculare la pacienții cu boală renală diabetică crește odată cu scăderea funcției renale. Rata mortalității pe 10 ani din două studii de cohortă mari pe populație a celor cu eGFR 15 până la 60 ml/min/1,73 m [21], depășește 35% la bărbați și 20% la femei. [19] Date recente - demonstrează că riscul crescut de deces cardiovascular începe la o RFGe de aproximativ 95 ml/min/1,73 ^{m2} . [20,21] National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease a recomandat ca persoanele cu boli renale cronice sa fie considerate „grupul cu cel mai mare risc” pentru evenimente cardiovasculare. [22]

În anii 2005 până în 2008, 28,5% (4,2 milioane) dintre adulții cu diabet cu vârsta de 40 de ani și peste au avut retinopatie diabetică.[22] Coexistența retinopatiei hipertensive și diabetice mărește și mai mult riscul de orbire. [23] Neuropatia diabetică periferică afectează aproximativ 70% dintre pacienții cu diabet și este principala cauză de amputație în SUA [4] Manifestările neuropatiei diabetice autonome includ hipotensiune ortostatică, scăderea tonusului vasomotor și lipsa variației normale a frecvenței cardiace, tahicardie în repaus și moarte subită. Unul dintre factorii de risc recunoscuți pentru neuropatia diabetică este hipertensiunea arterială. [24,25] Prezența neuropatiei autonome poate fi utilizată pentru stratificarea riscului pentru boli cardiovasculare și renale diabetice, independent de alți factori de risc cardiovascular. [26]

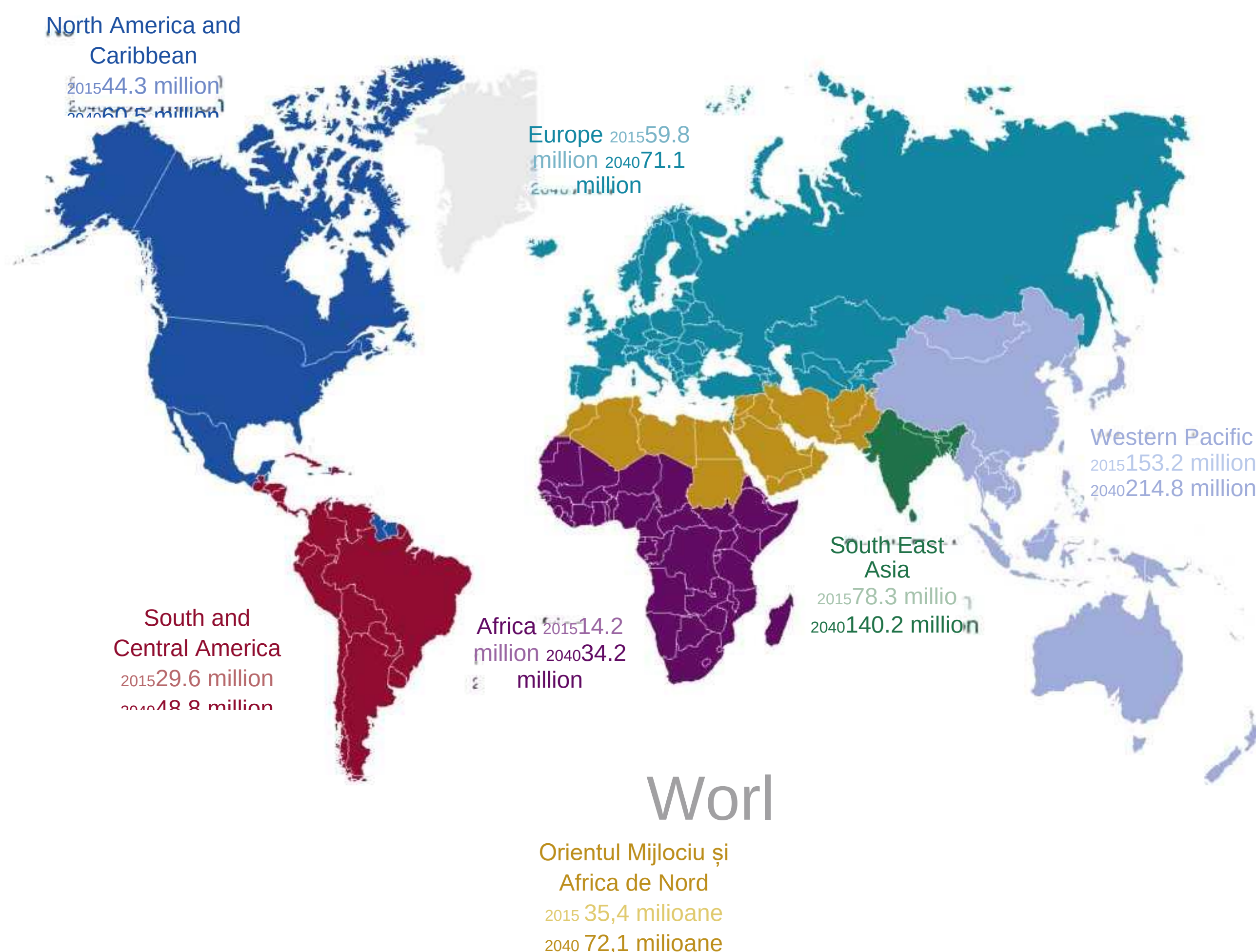
Imaginea de ansamblu a epidemiei mondiale de diabet este îngrijorătoare. În 2014, prevalența globală a diabetului zaharat a fost estimată la aproximativ 9% în rândul adulților cu vârsta de 18 ani și peste. [3] În SUA, diabetul este prezent la cel puțin 29 de milioane de oameni sau 9,3% dintre oamenii din populație, cu 1,4 milioane de americani nou diagnosticați în fiecare an. Aproximativ 95% (27,5 milioane) dintre cazurile existente și noi sunt diabet de tip 2, în timp ce aproximativ 5% (1,5 milioane) dintre copiii și adulții din SUA au diabet de tip 1. [6] Prevalența diabetului zaharat crește brusc în populația obeză , iar la nivel global, 44% din cazurile de diabet zaharat sunt atribuite condițiilor de exces de greutate și obezitate. Pentru a pune în perspectivă sfera mondială a acestui risc, mai mult de 1,9 miliarde de adulți cu vârsta de 18 ani și peste erau supraponderali și 600 de milioane erau obezi. [3] Diabetul este în prezent a șaptea cauză de deces în SUA, iar Organizația Mondială a Sănătății estimează că va fi a șaptea cauză de deces în lume până în 2030. [3,6]

Diabetul și hipertensiunea arterială apar de obicei împreună. Într-o populație reprezentativă din SUA în perioada 2009-2012, în general 71% dintre adulții cu diabet au avut hipertensiune arterială definită fie prin tensiune arterială de 140/90 mm Hg sau mai mare, fie prin utilizarea medicamentelor prescrise pentru a scădea tensiunea arterială. [7,8] În special, hipertensiunea arterială este prezentă în mod obișnuit la momentul diagnosticării diabetului zaharat de tip 2. [9] Când prevalența hipertensiunii arteriale în tip
complicații microvasculare (boală renală, retinopatie,
ratele deceselor din toate cauzele sunt de 1,5 ori mai mari. [12] După ajustare
21diabetul zaharat este stratificat după statutul albuminuriei, 40% până la 83% din
cu macroalbuminurie sunt hipertensivi. [10,11] În diabet de tip 1

37

PATOGENEA DIABETULUI, HIPERTENSIUNEA ȘI COMPLICAȚIILE DIABETICE

Diabetul de tip 2 se caracterizează prin hiperglicemie, rezistență la insulină și afectarea relativă a secreției de insulină. [27,28] Mai mult, hiperglicemia în sine poate afecta funcția celulelor beta pancreatice („toxicitatea glucozei") și poate reduce secreția de insulină. [28] Predispoziția genetică pentru diabetul de tip 2 rezultă din factori poligenici complecși care afectează numeroase procese metabolice, inclusiv dezvoltarea pancreatică și funcția celulelor beta, secreția și sensibilitatea insulinei, progresia intoleranței la glucoză , rata metabolică, variabilitatea indicelui de masă corporală și distribuția centrală a grăsimii. [28-31]



2015 415 milioane
2040 642 milioane

SMOCHIN. 37.1 Numărul estimat de persoane cu diabet zaharat la nivel mondial și pe regiune în 2015 și 2040 (20-79 de ani). *(Reutilizat cu permisiunea International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Bruxelles, Belgia: International Diabetes Federation, 2015.* http://www.diabetesatlas.org *.)*

Obezitatea predispune la rezistența la insulină, scăderea aportului de glucoză stimulat de insulină și scăderea sensibilității celulelor beta pancreatice la glucoză. [32] Grăsimea în sine este o sursă de mediatori proinflamatori, așa cum se reflectă în nivelurile circulante ridicate de proteină C-reactivă, interleukină-6, inhibitor al activatorului de plasminogen, factor de necroză tumorală și număr de celule albe din sânge. [33-38] Alți factori legați de adipos (leptina) și creșterea acizilor grași liberi din plasmă pot promova insuficiența pancreatică, ateroscleroza și boala renală progresivă. [39] Mai mult, deficiența unui factor derivat din adipocite, adiponectina, a fost invers asociată cu rezistența la insulină și dezvoltarea bolii renale diabetice. [40-41]

Diabetul, hipertensiunea, bolile cardiovasculare și renale diabetice au mecanisme patologice comune (de exemplu, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, specii reactive de oxigen, inflamație), care în același timp se inițiază și se potențează reciproc formând un cerc vicios de complicații interconectate. Celulele endoteliale sunt esențiale

pentru o funcție vasculară optimă și se află în centrul complicațiilor diabetului. Acest tip de celulă este deosebit de vulnerabil la răni. Disfuncția endotelială este un inițiator cheie pentru ateroscleroză și tromboză, o cale apropiată către evenimente acute, cum ar fi infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. [42,43] Prin producerea atât a factorilor de relaxare derivați din endoteliu, cât și a factorilor de constrângere derivați din endoteliu, endoteliul modulează funcția peretelui arterial. Cel mai important factor de relaxare produs de endoteliu este oxidul nitric (NO). [42,43] O serie de factori pot duce la o producție scăzută de NO care duce la restricție vasocon, inclusiv radicalii liberi derivați de oxigen, angiotensina II,
lipsa exercițiilor fizice, aportul ridicat de sare și testosteronul. Pe lângă reglarea în jos a eliberării de NO, acești factori pot provoca moartea celulelor endoteliale prin apoptoză. Celulele apoptotice sunt adesea înlocuite cu celule endoteliale regenerate disfuncționale care sunt predispuse la inflamație și accelerare a aterosclerozei prin prostanoizi vasoconstrictori (endoperoxizi, prostocicline) și endotelina-1. [42,43]

În prezența hipertensiunii, producția de NO este redusă în continuare de stresul pur, aportul ridicat de sare și activarea sistemului renină-angiotensină și a producției de aldosteron, cu răspunsuri tocite la vasodilatatorii dependenți de endoteliu. [42,44] Endotelina-1 contribuie la tonusul vascular ridicat al arteriolelor aferente și eferente glomerulare. Vasoconstricția prelungită a acestor artere produce o scădere a fluxului sanguin renal și o reducere a ratei de filtrare glomerulară asociată cu creșterea fracției de filtrare și hipertensiunea glomerulară. [42,43,45] Endotelina-1 crește formarea speciilor reactive de oxigen vasculare (ROS) și este un mediator proinflamator și profibrotic în diferite paturi vasculare. [42]

Ca urmare a expunerii cronice la hiperglicemie, rezistență la insulină și obezitate, fosforilarea NO este redusă, ceea ce duce la afectarea relaxării mediate de NO în arterele pacienților diabetici și obezi. În același timp, producția de prostanoide vasoconstrictoare și endotelină-1 derivate din endoteliu este crescută atât în diabet, cât și în obezitate. Ambii mediatori instigă vasoconstricția celulelor musculare netede vasculare, ceea ce mărește disfuncția endotelială în artere. [42,46-48] Semnalizarea adiponectinei care în mod normal îmbunătățește generarea de NO și relaxarea dependentă de endoteliu este

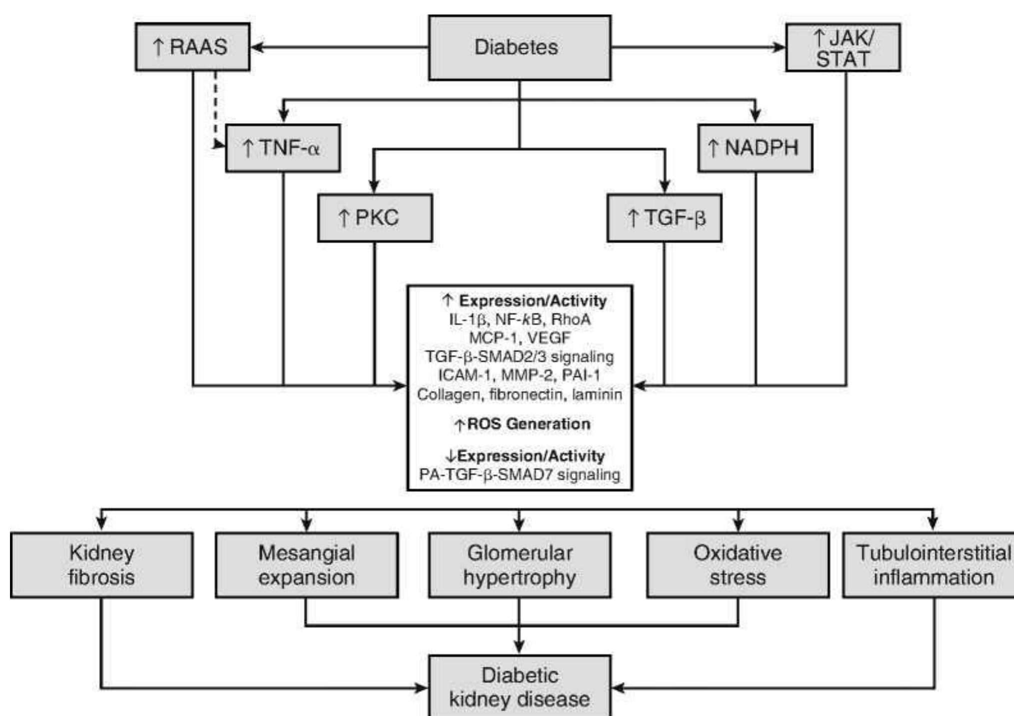


FIG. 37.2 Recognized molecular mechanisms involved in pathogenesis of diabetic kidney disease. *ICAM-1,* Intracellular adhesion molecule-1; *IL-1b,* interleukin-1b; *JAK/STAT,* Janus kinases/signal transducer and activator of transcription signal; *MCP-1,* monocyte chemoattractant protein-1; *MMP-2,* matrix metalloproteinase-2; *NADPH,* nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; *NF-kB,* nuclear factor-kB; *PA,* plasminogen activator; *PAI-1,* plasminogen activator inhibitor; *PKC,* protein kinase C; *RAAS,* renin-aldo- sterone-angiotensin system; *RHoA-GTPase,* RHoA, regulator of cytokinesis; *ROS,* reactive oxygen species; *TNF-α,* tumor necrosis factor-α; *TGF-β,* transforming growth factor-β; *VEGF,* vascular endothelial growth factor. *(With permission from Alicic RZ, Tuttle KR. Novel therapies for diabetic kidney disease.* Adv Chronic Kidney Dis. *2014;21:121-133.)*

afectate în obezitate. [48] O dietă bogată în grăsimi în sine poate produce efecte similare. [49]

Tulburările metabolice ale diabetului inițiază și susțin activarea - produselor inflamatorii și nocive și a hemodinamicii anormale a rinichilor, ducând în cele din urmă la modificări tipice bolii renale diabetice, inclusiv expansiunea mezangială, inflamația tubulointerstițială și fibroza renală [50-54] (Smochin. 37,2). Diabetul precoce se caracterizează prin hiperfiltrare glomerulară și hipertensiune arterială, având ca rezultat o solicitare mecanică a pereților capilari. Rezistența arteriolară aferentă scade împreună cu rezistența arteriolară eferentă relativ crescută, ceea ce duce la creșterea presiunii capilare glomerulare și leziuni endoteliale. [54] Odată cu dezvoltarea bolii renale, vasele arteriale au o prevalență mai mare și severitate a modificărilor aterosclerotice cu un grad ridicat de calcificări arteriale și un conținut mai scăzut de fibre colagenoase. [55-57] Frecvența leziunilor aterosclerotice avansate în arterele carotide crește progresiv cu eGFR mai scăzut. [56] Leziunile calcificate sunt frecvent observate în arterele coronare ale pacienților cu boală renală diabetică [56-58] (Fig. 37.3).

MANAGEMENTUL CLINIC AL HIPERTENSIUNII ÎN DIABET

Efectele controlului tensiunii arteriale asupra complicațiilor diabetului

Efectele benefice ale controlului tensiunii arteriale asupra complicațiilor macrovasculare și microvasculare la pacienții diabetici sunt bine recunoscute. Tratamentul optim pentru hipertensiune arterială (HOT) a demonstrat rezultate îmbunătățite, în special în prevenirea - accidentului vascular cerebral, la pacienții cărora li s-a atribuit ținte de tensiune arterială scăzută. Rezultatele optime în studiul HOT au fost obținute în grupul cu o tensiune arterială diastolică (TAD) țintă mai mică de 80 mm Hg. [59] Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS 38) a comparat o tensiune arterială țintă mai mică de 150/85 mm Hg și o tensiune arterială mai mică de 180/105 mm

Hg la pacienții diabetici nou diagnosticați. Obiectivul tensiunii arteriale scăzute a demonstrat efecte benefice asupra rezultatelor multiple: riscul redus cu 24% de complicații macrovasculare și microvasculare predefinite ($p < 0{,}0001$); Reducerea riscului de decese cu 32% ($p = 0{,}019$); Reducerea cu 44% a riscului de accident vascular cerebral ($p = 0{,}013$); Reducerea cu 37% a riscului de complicații microvasculare, preponderent dezvoltarea albuminuriei și retinopatiei ($p = 0{,}009$). [60] Într-un studiu de urmărire UKPDS, 5102 de pacienți din cohorta inițială au fost evaluați pentru relația dintre tensiunea arterială sistolică în timp și riscul de deces și complicațiile diabetice macrovasculare și microvasculare. [61] Incidența complicațiilor a fost asociată semnificativ cu tensiunea arterială sistolică: fiecare scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice medii a fost asociată cu reducerea riscului cu 12% ($p < 0{,}0001$) pentru orice complicație legată de diabet, cu 11% reducere a riscului pentru infarctul miocardic ($p < 0{,}0001$) și cu 13% reducere a riscului de complicații microvasculare ($p < 0{,}0001$). pragul de risc observat pentru orice punct final (Fig. 37.4). Studiile clinice ulterioare, inclusiv controlul adecvat al tensiunii arteriale în diabet (ABCD-H, ABCD-N, ABCD-2V), urmărirea scăderii tensiunii arteriale și controlul glicemiei în diabetul de tip 2 (ADVANCE), evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapia combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolică și susținerea hipertensiunii arteriale sistolice și a controlului macrovascular (ACCOM) rezultate (Tabelul 37.1) . [59,62-74]

Analize post-hoc a trei studii clinice mari: Reducerea obiectivelor în NIDDM (diabet zaharat noninsulino-dependent) cu antagonistul angiotensinei II Losartan (RENAAL), Efectul renoprotector al antagonistului receptorilor angiotensinei Irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată nefropatiei datorate diabetului zaharat de tip 2 (IDNT) și diabetului zaharat. Diabetul (VA NEPHRON-D) a evaluat relația dintre tensiunea arterială și funcția rinichilor. [75-77] O analiză a studiului RENAAL a evaluat relația dintre tensiunea arterială inițială și rezultatele individuale și compozite, inclusiv dublarea creatininei serice, BRST sau deces. Tensiunea arterială sistolică a fost o

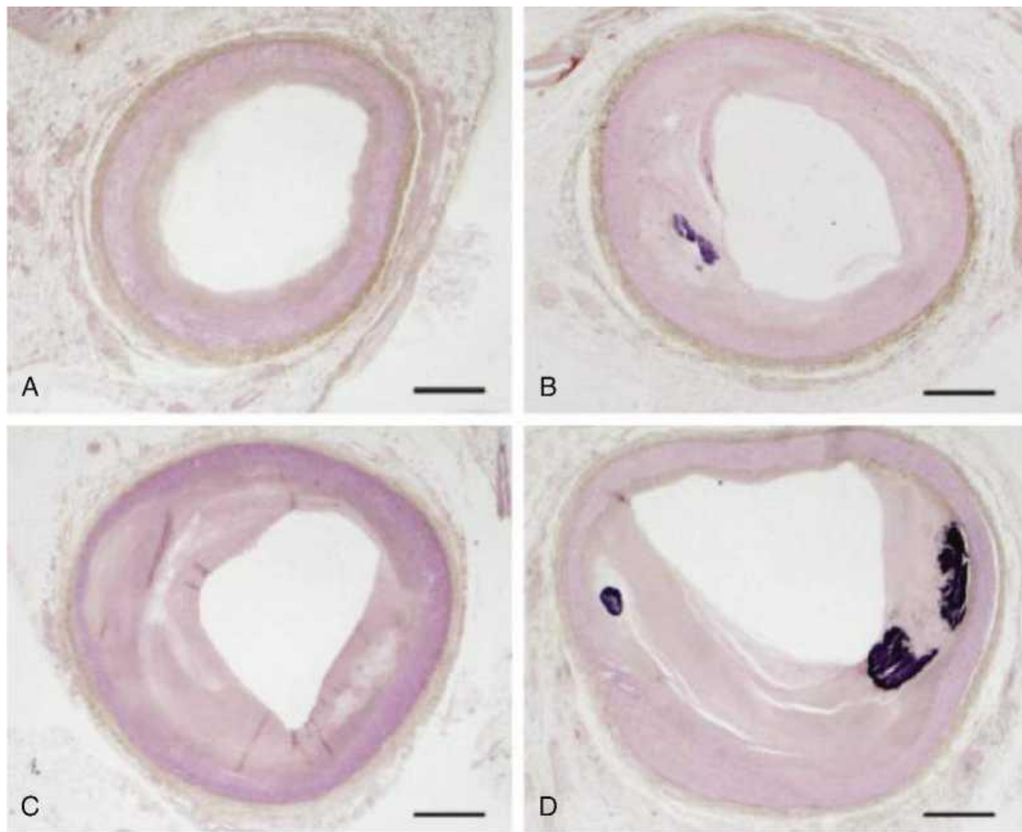
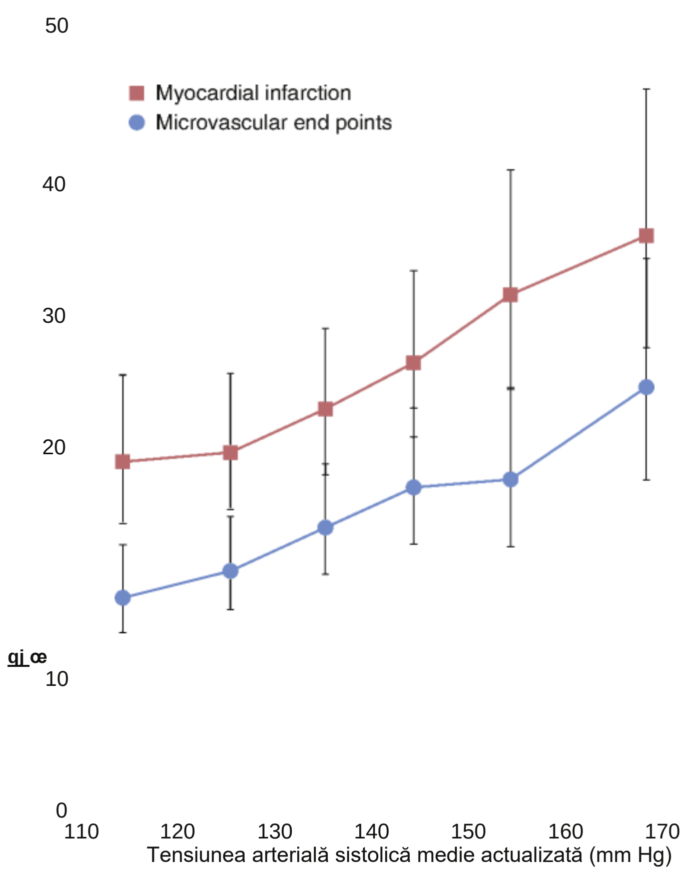


FIG. 37.3 Atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. Typical arteries for each classification by glomerular filtration rate (GFR). (A to D) Typical light microscopic views of coronary arteries from respective cases with estimated GFR (A) 60 or over, (B) 45 to 59, (C) 30 to 44, and (D) less than 30 mL/min/1.73 m^2. Stenosis rates of respective arteries were (A) 36.8%, (B) 42.3%, (C) 54.2%, and (D) 58.9%. All sections were stained with hematoxylin and eosin. Scale bars = 1.0 mm. *(With permission from Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study.* Am J Kidney Dis. *2010 55, 21-30.)*



SMOCHIN. 37.4 Incidența complicațiilor pe categorii de tensiune arterială sistolică. Ratele de incidență (interval de încredere 95%) ale infarctului miocardic, punctele finale microvasculare pe categorii de tensiune arterială sistolică medie actualizată, ajustate pentru vârstă, sex și grup etnic, exprimate pentru bărbații albi cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani la diagnostic și durata medie a diabetului zaharat de 10 ani. *(Din Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Asociația glicemiei cu complicații macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv.* BMJ. *2000:321: 405-412.)*

factorul de risc independent pentru BRST și un interval al tensiunii arteriale sistolice inițiale de 140 până la 159 mm Hg au crescut riscul de BRST sau deces cu 38% (*p* = 0,05) în comparație cu tensiunea arterială mai mică de 130 mm Hg. În analizele multivariate, la fiecare creștere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice inițiale, riscul de BRST sau deces a crescut cu 6,7% (*p* = 0,007). [75] O analiză a datelor IDNT a arătat că valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice (TAS) mai mică de 149 mm Hg a fost asociată cu o creștere de 2,2 ori a riscului de dublare a creatininei serice sau BRST în comparație cu TAS mai mică de 134 mm Hg. Scăderea progresivă a PAS la 120 mm Hg a fost asociată cu îmbunătățirea rezultatelor la rinichi și a supraviețuirii, independent de funcția renală inițială. [76] O analiză VA-NEPHRON a evaluat asocierea tensiunii arteriale medii în timpul tratamentului cu scăderea eGFR, BRST sau deces. [77] După ajustarea multivariată, riscul de a dezvolta obiectivul a devenit din ce în ce mai mare odată cu o creștere a PAS de la mai mult de 120 mm Hg la 150 mm Hg sau mai mare. A existat un raport de risc semnificativ mai mare pentru TAS 140 până la 149 mm Hg față de 120 până la 129 mm Hg (1,51; interval de încredere 95% [IC] 1,06, 2,15; *p* = 0,02), cu o relație monotonă între tensiunea arterială sistolica și eGFR, care sugerează că un rezultat mai mic al SBP a fost asociat cu o pantă mai bună a eGFR. Cu toate acestea, a existat și o relație în formă de U între DBP medie și eGFR cu o pierdere mai mare a GFR cu DBP mai mică de 60 mm Hg. Concluzia generală a acestei analize a fost că la pacienții cu boală renală diabetică caracterizată prin albuminurie de nivel înalt, TAS medie de 140 mm Hg sau mai mare și DBP medie de 80 mm Hg sau mai mare au fost asociate cu rezultate mai proaste ale rinichilor (Fig. 37.5).

efectuate la diferite populații au sugerat că tensiunea arterială în timpul nopții este un predictor puternic al evenimentelor cardiovasculare și că administrarea unui agent antihipertensiv la culcare a dus la un risc relativ mai mic de evenimente cardiovascolare . Un alt studiu a arătat că administrarea de agenți antihipertensivi la culcare a dus la o reducere semnificativă

TABELUL 37.1 Studii randomizate la pacienții diabetici cu hipertensiune arterială

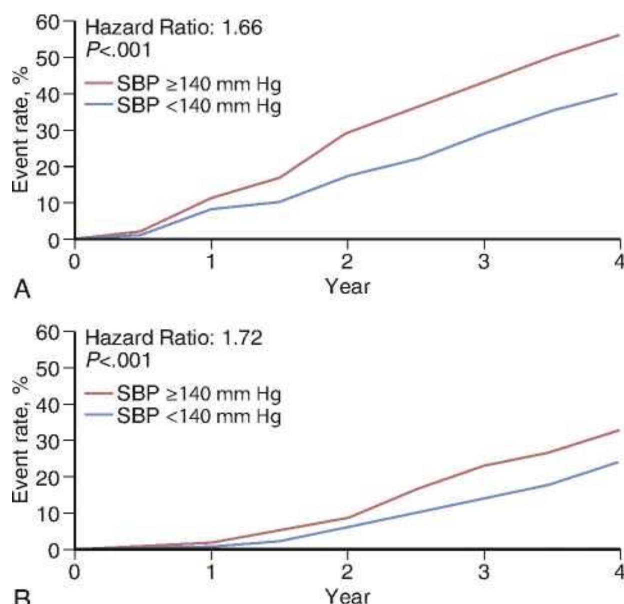
STUDIU	PARTICIPANȚI	URMARE	INTERVENȚIE	REALIZAT TA MEDIA SAU DIFERENTA ÎNTRE GRUP ÎN PROC	REZULTATE: PRIMAR SI SECUNDAR	REZULTATE
HOT, 1997 [59]	Subpopulatie 1501 cu DM 2 si DBP 100-115 mm Hg TA inițială 174,1/105,3 mm Hg	3,8 ani (medie)	DBP ≤ 80 mm Hg vs. DBP ≤ 85 mm Hg vs. DBP ≤ 90 mm Hg	Diferența între grupe 3,4/2,9	Rezultate majore ale CV (IM fatal și nonfatal, toate accidentele vasculare cerebrale și toate decesele CV)	↓ Mortalitatea CV Risc relativ 3,0 (IC 95%, 1,28-7,08)
UKPDS 38, 1998 [60]	1148 cu DM 2 si HTN (TA medie 160/94 mm Hg)	8,4 ani (mediana)	TA < 150/85 mm Hg vs. TA < 180/105 mm Hg	144/82 mm Hg vs. 154/87 mm Hg	Obiective legate de diabet letal și nonfatal, decese legate de diabet și mortalitate de orice cauză, boli microvasculare (albuminurie, retinopatie)	Reducerea cu 24% a riscului la obiectivele legate de diabet 32% Reducerea riscului la decese 44% Reducere a riscului în lovituri. Dietă obișnuită sau cu conținut scăzut de proteine 37% Reducere a riscului la efectele microvasculare (albuminurie, retinopatie)
ABCD-H, 1998 [62] **(populație hipertensivă)**	470 pacienți cu DM 2 și DBP > 90 mm Hg	5 ani (medie)	Intens (DBP 75 mm Hg) vs. moderat (DBP 80-89 mm Hg)	Grupul de intervenție TAD < 75 mm Hg Grupul martor DBP < 90 mm Hg	Primar: modificarea CrCl Secundar: excreție de albumină, HVS, neuropatie retinopatie	Rată semnificativ mai scăzută de IM în grupul cu enalapril față de grupul cu nisoldipină atât la controlul intens, cât și la cel moderat (*p* = 0,001)
RENAAL, 2001 [63]	1513 cu DM 2 si EAU >300 mg/24 ore Cr 1,3-3	3,4 ani (medie)	Losartan versus placebo	La finalul studiului TA 140/74 mm Hg vs. 142/74 mm Hg	Primar: compus din dublarea valorii de bază a Cr, ESRD sau deces. Secundar: compus din morbiditate și mortalitate CV, proteinurie, progresia bolii renale	reducerea cu 16% a riscului rezultatului primar, 28% reducere ESRD, Reducerea cu 25% a dublarii Cr, Reducerea proteinuriei cu 35% în grupul cu losartan. Mortalitatea și morbiditatea CV similare în ambele grupuri, fără diferențe între grupurile de deces
IDNT, 2001 [64]	1715 cu DM 2 și HTN (BP > 135/85 mm Hg) Albuminurie > 900 mg/24 ore Cr 1,0-3,0 mg/dL TA inițială 150/86,7 mm Hg	2,6 ani (mediana)	Irbesartan vs. amlodipină vs. placebo	TA țintă < 135/85 mm Hg	Primar: compus din dublarea Cr, ESRD sau moartea de orice cauză	Grupul cu irbesartan a arătat: ↓ 20% risc de obiectiv primar compus ↓ 30% risc de dublare a creatininei Creștere cu 24% mai lentă a concentrației de Cr
IRMA-2, 2001 [65]	590 cu DM 2 și HTN (TA de bază 153/93 mm Hg) UAE 20-200 μ /min Cr < 1,5 mg/dL la bărbați Cr < 1,1 mg/dL la femei	2 ani (mediana)	Irbesartan versus placebo	143/83 mm Hg în grupul de 150 mg, 141/83 mm Hg în grupul de 300 mg, 144/83 în grupul placebo	Primar: nefropatie în curs de dezvoltare definită ca EAU ≥ 200 μ sau EAU cu 30% mai mare decât valoarea inițială. Rezultat secundar: nivelul albuminuriei, modificări ale CrCl, restaurarea UAE < 20 μ /min	↓ UEA cu 24% în grupul de 150 mg/zi, ↓ UEA 38% la grupa 300 mg/zi. Modificare nesemnificativă a scăderii creatininei. Schimbare nesemnificativă a rezultatelor CV nefatale
BENEDICTUL, 2004 [66]	1204 cu DM 2 BP >130/85 mm Hg (TA inițială 150/86,7 mm Hg) UAE, 20 μ /min Cr, 1,5 mg/dL	3,6 ani (mediana)	Trandolapril vs. verapamil vs. trandolapril + verapamil vs. placebo	39 ± 10/80 ± 6 mm Hg în grupul combinat 139 ± 12/81 ± 6 mm Hg în trandolapril 141 ± 10/82 ± 6 mm Hg verapamil 142 ± 12/83 ± 6 mm Hg în placebo	Primar: debutul microalbuminuriei Secundar: magnitudinea efectului tratamentului	Trandolapril + verapamil au întârziat albuminuria cu factor 2.6. Trandaloprilul a întârziat albuminuria doar cu factorul 2.1.

A continuat

TABEL 37.1 Studii randomizate la pacienții diabetici cu hipertensiune arterială—continuare

STUDIU	PARTICIPANȚI	URMARE	INTERVENȚIE	REALIZAT TA MEDIA SAU DIFERENTA ÎNTRE GRUP ÎN PROC	REZULTATE: PRIMAR SI SECUNDAR	REZULTATE
ABCD-N, 2002 [67] **(normotensiv)**	480 de participanți cu DM 2 și TA < 140/90 mm Hg	5,3 ani (medie)	Intens (DBP < 10 mm Hg sub valoarea inițială DBP) vs. control moderat al TA (DBP 80-89 mm Hg)	BP128 ± 0,8/75 ± 0,3 mm Hg (intensiv) vs. BP137 ± 0,7/81 ± 0,3 mm Hg (moderată)	Primar: modificarea CrCl. Secundar: modificarea excreției albuminei, progresia retinopatiei, neuropatiei, incidența bolii CV	Nicio diferență în CrCl. Progresie scăzută a albuminuriei. Mai puțină progresie a retinopatiei, incidență mai mică a accidentelor vasculare cerebrale în grupul intensiv
ABCD-2V, 2006 [68]	129 cu DM2, BP < 140/90 mm Hg (TA inițială 126/84,7 mm Hg) EAU < 30 până la 300 mg/24 ore	1,9 ± 1 an	Intensiv (DBP de 75 mm Hg) vs. control moderat al TA (DBP 80-90 mm Hg)	118 ± 10,9/75 ± 5,7 mm Hg vs. 124 ± 10,9/80 ± 6,5 mm Hg ($p < 0,01$)	Primar: schimbare în EAU (prim). Secundar: modificări ale retinopatiei, neuropatiei, evenimentelor CV	Reducere semnificativă a EAU, fără efect asupra progresiei retinopatiei, neuropatiei sau incidenței evenimentelor CV
ADVANCE, 2007 [69]	11140 cu DM2 + istoric de boală CV majoră sau cel puțin un factor pentru boala CV TA inițială 145/81 mm Hg	4,3 ani (medie)	Efectul administrării de rutină a combinației de diuretice inhibitoare a ECA asupra evenimentelor vasculare	-5,6 mm Hg SBP; -2,2 mm Hg reducerea DBP în grupul de intervenție	Primar: evenimente macrovasculare și microvasculare majore	Reducerea cu 9% a riscului de evenimente macrovasculare și microvasculare Reducerea cu 18% a riscului relativ de deces CV. Reducerea cu 14% a riscului de deces din orice cauză.
REALIZĂ, 2008 [70]	11.464 (6924 cu DM2) HTN	35,7 și 35,6 luni (3 ani)	Benazepril/amlodipină vs. benazepril/HCTZ	131,6/73,3 mm Hg (benazepril/amlodipină) 132,5/74,4 mm Hg (benazepril/HCTZ)	Primar: compus din deces CV, IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal, spitalizare pentru angină, revascularizare coronariană, resuscitare după	Reducerea riscului absolut de 2,2%. Reducerea riscului relativ de 19,6% din rezultatele primare în grupul BA
ACCORD BP, 2010 [71]	4733 cu DM2 34% cu boală CV anterioară	4,7 ani (medie)	PAS < 120 mm Hg (intensiv) vs. PAS < 140 mm Hg (standard)		Primar: compus din IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal de deces CV	Nu există diferențe semnificative între grupuri. Creștere semnificativă a SAE (eGFR, creșteri ale Cr, GFR < 30) în lotul intensiv
Foaie de parcurs, 2011 [72]	4447 cu DM 2 TA inițială 136,5/80,5 mm Hg) 33% cu boală CV anterioară	3,2 ani (mediana)	Olmesartan versus placebo	Medie în - tratament 3,1/1,9 mm Hg	Primar: timpul până la debutul microalbuminuriei. Secundar: compus din complicații CV și deces CV	Grupa olmesartan: debutul întârziat al microalbuminuriei (23% ↑ timpul până la debut) Creșterea evenimentelor CV fatale
ALTITUDINE, 2012 [73]	8561 cu DM 2 UACR > 20-200 mg/g eGFR > 30 ml/min, 60 ml/min 42% cu boală CV anterioară TA inițială 137,3/47,2 mm Hg	32,9 luni 2,7 ani (mediană)	Aliskiren 300 mg față de placebo	Diferența medie de tratament în TA 1,3/0,6 mm Hg	Primar: compus din deces CV sau prima apariție a stopului cardiac, IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal, spitalizare neplanificată pentru ICC, BRST, deces ca urmare a insuficienței renale, Cr dublat	Obiectivele primare mai frecvente în grupul aliskiren. Procesul s-a oprit din motive de siguranță
VA NEPHRON, 2013 [74]	1448 cu DM 2 UACR ≥ 300 mg/g eGFR 30,0-89,9 23% cu CV boala TA inițială 137/72,7 mm Hg	2,2 ani (mediana)	Losartan vs. losartan + lisinopril	Diferența medie de tratament 1,5/1 mm Hg	Primar: prima apariție a modificării eGFR, BRST sau deces	Terapia combinată: nu oferă niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea evenimentelor CV. Risc crescut de hiperkaliemie și AKI ($p = 0,001$) Procesul s-a oprit din motive de siguranță

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; *TA,* tensiunea arterială; *CHF,* insuficienta cardiaca congestiva; *CI,* interval de încredere; *Cr,* creatinina serică în mg/dL; *CrCl,* clearance-ul creatininei; *CV,* cardiovasculare; *DBP,* tensiune arterială diastolică; *DM 2,* diabet zaharat 2; *eGFR,* rata de filtrare glomerulară estimată în ml/min/1,73 m^2; *BRST,* stadiu terminal–boală renală; *HCTZ,* hidroclorotiazidă; *HTA,* hipertensiune arterială; *LVH,* hipertrofie ventriculară stângă; *IM,* infarct miocardic; *SBP,* tensiunea arterială sistolica; *SEA,* evenimente adverse grave; *UACR,* raportul albumină-creatinină în urină în mg/g; *EAU,* excreția de albumină în urină în mg/24 ore sau μg /min.



SMOCHIN. 37.5 Efectele tensiunii arteriale asupra progresiei nefropatiei diabetice. A, Rata evenimentelor pentru obiectivul final compozit primar în funcție de tensiunea arterială sistolică (TAS) inițială. B, Rata evenimentelor pentru boala renală în stadiu terminal numai prin TAS inițială. *(Cu permisiunea lui Bakris GL, Matthew RW, Shahnaz Shanifar MD. Efectele nivelului tensiunii arteriale asupra progresiei nefropatiei diabetice: rezultate din studiul RENAAL.* Arc Intern Med. *2003;163:1555-1565.)*

a tensiunii arteriale pe timp de noapte și a tensiunii arteriale pe 24 de ore fără modificarea tensiunii arteriale în timpul zilei. [78-80] Asociația Americană de Diabet Standard of Medical Care in Diabetes 2016 recomandă administrarea a cel puțin un agent antihipertensiv la culcare. [81]

Care este tensiunea arterială țintă la pacienții diabetici?

Partea din studiul ACCORD care a testat un obiectiv intensificat al tensiunii arteriale nu a arătat un risc global redus de evenimente cardiovasculare majore sau deces. În acest studiu pe 4733 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 stabilit, scăderea intensă a tensiunii arteriale la o țintă mai mică de 120/70 mm Hg nu a reușit să demonstreze beneficii pentru evenimentele cardiovasculare majore fatale sau nefatale în comparație cu o țintă de mai puțin de 140/90 mm Hg. Singurul beneficiu semnificativ în grupul atribuit scăderii tensiunii arteriale a fost o reducere a incidenței accidentului vascular cerebral. Deși raportul de risc a fost de 0,58 (IC 95% 0,39 la 0,88, p = 0,009), reducerea riscului absolut a fost de numai 1,1%. Mai mult, ținta mai scăzută a tensiunii arteriale a fost asociată cu o creștere semnificativă a numărului de evenimente adverse grave, cum ar fi hipotensiunea arterială, sincopa și hipokaliemia. Media eGFR a devenit semnificativ mai scăzută în grupul cu terapie intensivă decât în grupul cu terapie standard, cu mult mai multe cazuri de eGFR mai mică de 30 ml/min/1,73 m2 [comparativ] cu grupul cu terapie standard (99 față de 52 de evenimente, $p < 0,001$). Prin urmare, rezultatele acestui studiu au ridicat întrebări majore cu privire la recomandările țintelor de tensiune arterială mai scăzută, cum ar fi mai puțin de 120/70 mm Hg, pentru pacienții cu diabet. [82] O meta-analiză ulterioară a studiilor concepute pentru a compara rezultatele clinice la persoanele cu diabet randomizate la ținte de tensiune arterială diastolică „scăzută" sau „standard" (ABCD-H, ABCD-N, ABCD-2V și subgrupul studiului HOT) a arătat diferențe nesemnificative în ceea ce privește accidentul vascular cerebral (risc relativ [RR] 0,95%67, 0,90, 95%, IC67, 0,90. infarct miocardic (RR 0,95, IC 95% 0,64 până la 1,40) sau insuficiență cardiacă congestivă (RR 1,06, IC 95% 0,58 până la 1,92) cu ținte de tensiune arterială mai scăzute. Tensiunea arterială atinsă a fost de 128/76 mm Hg față de 135/83 mm Hg ($p < 0,0001$). Din păcate, nu au fost raportate riscul de IRST și evenimente adverse grave. [83] O

meta-analiză recentă a 49 de studii clinice randomizate care au inclus 73.738 de participanți, majoritatea cu diabet zaharat de tip 2, a confirmat că tratamentul antihipertensiv reduce riscul de mortalitate și evenimente cardiovasculare la pacienții cu o tensiune arterială pretratament mai mare de 140/90 mm Hg tratați la mai puțin de acest nivel. [84] În concluzie, dovezile generale din studiile clinice randomizate până în prezent nu au susținut ținta intensificată a tensiunii arteriale mai mici de 140/90 mm Hg pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat.

Al optulea comitet național mixt (JNC-8) și-a publicat recent recomandările pentru țintele tensiunii arteriale la pacienții cu diabet. [85] Ei recomandă inițierea tratamentului farmacologic la o tensiune arterială sistolică de 140 mm Hg sau mai mare sau tensiune arterială diastolică de 90 mm Hg sau mai mare, cu obiective de tratament mai mici decât aceste niveluri. În populația generală hipertensivă, inclusiv cele cu diabet zaharat, tratamentul antihipertensiv inițial ar trebui să includă un diuretic de tip tiazidic, blocant al canalelor de calciu (CCB), inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocant al receptorilor angiotensinei (BRA). La pacienții afro-americani cu diabet, JNC-8 recomandă tratamentul inițial cu un diuretic tiazidic sau CCB. Aceleași ținte ale tensiunii arteriale sunt recomandate pentru cei cu boală cronică de rinichi, indiferent de starea diabetului. La pacienții diabetici cu niveluri crescute de albuminurie sau proteinurie, regimul de medicație ar trebui să includă un inhibitor al ECA sau un ARB singur sau în combinație cu medicamente din alte clase de medicamente (Tabelul 37.2) .

Obiectivele publicate pentru tratamentul antihipertensiv au fost contestate de rezultatele studiului Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) care a randomizat 9361 de participanți cu hipertensiune arterială și risc cardiovascular ridicat (boală cardiovasculară anterioară, boală cronică de rinichi, scor de risc Framingham > 15% sau vârsta > 75 de ani) fie la un HBP standard (<14020) standard (HBP) obiectiv. În special, persoanele cu diabet nu au fost incluse în SPRINT. După o medie de 3,26 ani, rezultatul primar compus (infarctul miocardic , alte sindroame coronariene acute, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau deces din cauze cardiovasculare) a fost redus cu 25% în grupul tratat intensiv. Mortalitatea de orice cauză a fost redusă în mod similar cu 27% cu controlul intensiv al tensiunii arteriale. Aceste rezultate au avut loc în subgrupuri prespecificate (boală cronică de rinichi, vârstă peste 75 de ani, sex, rasă, boli cardiovasculare anterioare și nivelul inițial al SBP). Cu toate acestea, grupul tratat intensiv a avut, de asemenea, hipotensiune arterială, sincopă, leziuni renale acute, hiponatremie și hipokaliemie mai frecvente. [91] Într-un editorial însoțitor, o meta-analiză a SPRINT și ACCORD a arătat că obiectivul SBP mai scăzut este asociat cu riscuri reduse de infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și rezultatele primare, așa cum sunt definite în fiecare studiu. Acest lucru i-a determinat pe editorialiști să sugereze că ACCORD ar fi putut să fi fost sub putere pentru a detecta un beneficiu cardiovascular al TAS mai scăzută și că rezultatele generale se pot aplica și persoanelor cu diabet zaharat de tip 2. Deși convingătoare, această noțiune trebuie considerată generatoare de ipoteze. [92] Până în martie 2016, diferite organisme care formează ghiduri de practică clinică nu și-au modificat încă recomandările pentru pacienții hipertensivi cu sau fără diabet. Cu toate acestea, se poate aștepta în mod rezonabil ca aceste grupuri să-și reevalueze sfaturile în vederea trecerii către obiective de tensiune arterială mai scăzută de la lansarea rezultatelor studiului SPRINT.

Tratamentul hiperglicemiei, tensiunii arteriale și a rezultatelor cardiovasculare

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al unei noi clase de agenți orali pentru hiperglicemie, inhibitorii cotransportatorilor de glucoză dependenți de sodiu 2 (SGLT2), este de mare interes pentru reducerea riscurilor de complicații diabetice. Efectul de scădere a tensiunii arteriale al inhibării SGLT2 pare a fi un efect de clasă și a fost raportat pentru empagliflozin,

dapagliflozin și canagliflozin. [93-97] Efectele dapagliflozinului asupra

TABLE 37.2 Current Recommendations for Hypertension Management

GUIDELINE	POPULATION	GOAL BP, MM Hg	INITIAL DRUG TREATMENT OPTIONS
2014 Hypertension guideline[85]	General ≥ 60 years	<150/90	Nonblack; thiazide-type diuretic, ACEi, ARB or CCB; black; thiazide-type diuretic or CCB
	General < 60 years	<140/90	
	Diabetes	<140-90	Thiazide-type diuretic, ACEi, ARB, or CCB
	CKD	<140/90	ACEi or ARB
ESH/ESC2013[86]	General nonelderly	<140/90	
	General elderly < 80 years	<150/90	Diuretic, β-Blocker, CCB, ACEi, or ARB
	General ≥ 80 years	<150/90	
	Diabetes	<140/90	ACEi or ARB
	CKD no proteinuria	<140/90	ACEi or ARB
	CKD + proteinuria	<130/90	
CHEP 2013[87]	General < 80 years	<140/90	Thiazide, β-Blocker (age < 60 years) ACEi (non-AA), or ARB
	General ≥ 80 years	<150/90	
	Diabetes	<130/80	ACEi or ARB with additional CVD risk ACEi, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk
	CKD	<140/90	ACEi or ARB
ADA 2016[81]	Diabetes	<140/80	ACEi or ARB
KDIGO 2012[88]	CKD no proteinuria	≤ 140/90	ACEi or ARB
	CKD + proteinuria	≤ 130/80	
NICE 2011[89]	General < 80 years	<140/90	<55 years: ACEi or ARB
	General ≥ 80 years	<150/90	≥55 years or AA: CCB
ISHIB 2010[90]	AA, lower risk	<135/85	Diuretic or CCB
	Target organ damage or CVD risk	<130/80	

ADA, American Diabetes Association; *CHEP,* Canadian Hypertension Education Program; *ESH/ESC,* European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; *ISHIB,* International Society on Hypertension in Blacks; *KDIGO,* Kidney Disease: Improving Global Outcomes; *NICE,* National Institute for Health and Care Excellence.
AA, African Americans; *ACEi,* angiotensin converting enzyme inhibitor; *ARB,* angiotensin receptor blocker; *BP,* blood pressure; *β-blocker,* beta-blocker; *CCB,* calcium channel blocker; *CKD,* chronic kidney disease; *CVD,* cardiovascular disease; *DHPCCB,* dihydropyridine-type calcium channel blocker.

tensiunii arteriale la pacienții diabetici hipertensivi asupra blocării sistemului renină-angiotensină au fost studiate într-un studiu clinic controlat cu placebo, care a inclus pacienți cu HbA1c 7% sau mai mare și 10,5% sau mai mică și PAS de 140 sau mai mare mm Hg și tensiune arterială diastolică 85 sau 100 mm Hg sau mai mică. În plus față de reducerile semnificative ale HbA1c (-0,6% față de -0,1%, $p < 0{,}0001$), dapagliflozin a prezentat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale medii pe scaun (-10,4 vs. -7,3 mm Hg, $p = 0{,}001$) și a tensiunii arteriale sistolice ambulatorii medii pe 24 de ore (--6,9 = 6 mm Hg *vs.* 0,004) după 12 săptămâni de tratament. [98] Există câteva mecanisme propuse pentru acest efect de scădere a tensiunii arteriale: reducerea reabsorbției tubulare proximale a sodiului și a diurezei, pierderea în greutate, control glicemic îmbunătățit și sensibilitate la insulină, stres oxidativ și inflamație scăzut și îmbunătățirea funcției endoteliale și a complianței vasculare. [99.100] În special, studiul clinic Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG) a - demonstrat recent că empagliflozin a scăzut semnificativ ratele de deces din cauze cardiovasculare (3,7% față de 5,9%; 38% reducere a riscului relativ), spitalizarea pentru insuficiență cardiacă (2,7% și reducerea riscului de deces din cauza relativă34), față de 3,7%; (5,7% față de 8,3%; 32% reducere relativă a riscului) la pacienții cu diabet de tip 2 și boli cardiovasculare care primesc deja îngrijiri standard pentru controlul tensiunii arteriale și al lipidelor. [101]

Important, studiile clinice mari anterioare care vizează controlul glicemic intensificat cu insulină și/sau diverși agenți orali (nivelurile hemoglobinei A1C la <6 până la 6,5% față de <7%) au arătat că nu au efect până la nominal pentru a reduce riscul cardiovascular în diabetul 2 stabilit. [102.103] Mai mult decât atât, constatările inițiale privind riscurile mai mari de mortalitate cardiovasculară și de orice cauză în grupul de control intensiv al glucozei din studiul ACCORD au fost susținute pe termen lung (aproximativ 8 ani), avertizând împotriva controlului glicemic excesiv la adulții în vârstă cu diabet de tip 2 stabilit. [104.105]

Intervenții nonfarmacologice pentru diabet și hipertensiune arterială

Oferirea de educație și sprijin pentru modificarea stilului de viață reprezintă abordări eficiente pentru prevenirea și tratarea diabetului și a hipertensiunii arteriale, precum și dezvoltarea și progresia - complicațiilor diabetului. Studiile care examinează influența stilului de viață sănătos (activitate fizică, pierdere în greutate) și a intervențiilor dietetice la persoanele cu toleranță redusă la glucoză au arătat că aceste intervenții încetinesc progresia toleranței afectate la glucoză la diabet. În mod similar, modificările stilului de viață sunt strategii eficiente în prevenirea și controlul hipertensiunii (Tabelul 37.3). [106-114] Într-o meta-analiză a 24 de studii clinice cu 23.858 de participanți, efectul net global cumulat al intervențiilor dietetice asupra TAS a fost de -3,07 mm Hg (95% CI -3,85 până la -2,3) și -1,81 mm Hg (95% CI, -2,24 până la -1,38). Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), bogată în fructe, legume și lactate cu conținut scăzut de grăsimi a avut cel mai mare efect net asupra SBP; 7,62 mm Hg, (IC 95%, -9,95 la - 5,29) și DSP -4,22 mm Hg (IC 95% -5,87 la -2,57 (Fig. 37.6) . [115] O analiză post-hoc a studiului The Heart Institute of Spokane-Diet Intervention and Evaluation (THIS-DIET) a arătat că aporturile mai mari de metionină și alanină, aminoacizi îmbogățiți în proteine din carnea animală, au fost asociate cu o tensiune arterială sistolica și diastolică mai mare. Pe de altă parte, treonina și histidina , aminoacizii îmbogățiți în proteine vegetale, au fost asociați cu SBP și DBP mai scăzute. [116]

Aproape 7000 de participanți la studiul global privind Telmisartan în monoterapie și combinație cu Ramipril (ONTARGET) cu diabet zaharat de tip 2 și fără urie cu macroalbumină au fost urmăriți într-un studiu prospectiv observațional care evaluează asocierile dintre dietă și stilul de viață modificabil și factorii sociali privind incidența și progresia bolii renale diabetice (declinurie de rinichi diabetic, micro, sau macroalbuminurie nouă, micro, sau macroalbuminurie pe an). progresia spre IRST). [117-119] Dieta a fost evaluată utilizând indicele de alimentație sănătoasă alternativ modificat (mAHEI). În comparație cu participanții în cel mai puțin sănătos

tertilul scorului mAHEI, participanții la cel mai sănătos tertil au avut hemoglobină mai mică de 6,5%, tensiune arterială mai mică de 130/80

TABLE 37.3 Trials on Effect of Nonpharmacological Interventions on Incidence of Diabetes and Incidence and Control of Hypertension

STUDY	PARTICIPANTS	FOLLOWUP	INTERVENTION	OUTCOME	RESULTS
DA Quing, 2002[106]	577 with IGT	6 years	Diet vs. exercise vs. diet + exercise	Incidence of diabetes	RR of diabetes 0.64 in diet group RR of 0.62 of diabetes in exercise group RR of 0.42 in diet + exercise group
Finnish Diabetes Prevention, 2001[107]	522 with IGT	3.2 years	Individual cancelling on WT loss, diet, physical activity	Incidence of diabetes	↓risk of diabetes by 58% ($p < 0.01$)
IDDP, 2006[108]	3234 with IGT	2.8 years	Metformin vs. LSM	Incidence of diabetes	↓31 % incidence of diabetes in metformin group ↓58% incidence of diabetes in LSM group
TOHP-I, 1992[109]	2182 with DBP 80-89 mm Hg, not on antihypertensive medications	1.5 years	WT loss, sodium reduction, stress management, supplements (Ca, Mg, K, fish oil)	Short term feasibility and efficacy of 7 interventions on BP	WT loss of 3.9 kg resulted in 2.3/2.9 mm Hg BP reduction -4.99% long-term absolute RR CV events -1.04% absolute RR all cause death
TOHP-II, 1997[110]	2182 with DBP 80-89 mm Hg, not on antihypertensive medications	3-4 years	WT loss vs. sodium reduction vs. WT loss + sodium reduction	Decreasing DBP, SBP, and the incidence of HTN	↓BP 3.7/2.7 mm Hg with WT loss ↓BP 2./1.6 mm Hg in sodium reduction ↓4/2.8 mm Hg in combination group
DASH, 2001[111]	412 with BP < 159/95	30 days	DASH or control diet with Na intake of 150 mmol/day vs. 100 mmol/day vs. 50 mmol/day	Effect on systolic blood pressure	DASH diet with 50 mmol/day Na intake ↓SBP by 11.5 mm Hg in participants with HTN DASH diet ↓BP at all levels of Na intake ↓BP in both diets with lower sodium intake (<100 mmol/day)
PREMIER, 2003[112]	810 with baseline BP 120-159/80-95 No antihypertensive medications	1.5 years	Behavioral intervention vs. DASH with behavioral intervention vs. advice only	BP measurement and HTN status at 6 months	↓BP by 3.7 mm Hg in behavioral intervention ↓BP by 4.3 mm Hg in DASH + behavioral intervention (at 6 months, after subtracting change in advice only group)
Hu et al, 2004[113]	17,441 men and women with no history of HTN, coronary heart disease or heart failure	11 years	Light, moderate, heavy grade physical activity	Risk of HTN	↓prevalence of HTN (in both sexes *p* trend < 0.001) with light activity HR 1.00 in men and women with moderate activity HR 0.63 for men, 0.82 for women with heavy activity HR 0.59 in men, 0.71 in women
Toled et al, 2013[114]	7,447 Baseline BP 148/83 At high risk of CV disease	4 years	Control group vs. Mediterranean diet with extra virgin oil vs. Mediterranean diet with extra nuts	BP effect of different diets	No difference in SBP between groups ↓DBP 1.53 mm Hg in Mediterranean diet with extra virgin oil group ↓DB 0.65 mm Hg Mediterranean diet with extra nuts group

BP, Blood pressure; *Ca,* calcium; *CV,* cardiovascular; *DASH,* dietary approaches to stop hypertension; *DBP,* diastolic blood pressure; *HR,* multivariate-adjusted hazard ratios, *HTN,* hypertension; *IGT,* impaired glucose tolerance; *K,* potassium; *LSM,* lifestyle modifications; *Mg,* magnesium; *RR,* risk reduction; *SBP,* systolic blood pressure; *WT,* weight.

un risc mai scăzut de boală cronică de rinichi (odds ratio ajustat [OR] 0,74; 95% CI, 0,64 la 0,84) și un risc mai scăzut de mortalitate (OR 0,61; 95% CI, 0,48 la 0,78). [118] Scorul rețelei sociale, educația , consumul moderat de alcool și activitatea fizică regulată au scăzut semnificativ riscul de boală cronică de rinichi. Mărimea rețelei sociale a fost un puternic factor de risc independent al bolii renale cronice și al decesului, reducând riscul cu 11% și 22% atunci când se compară al treilea și primul tertil al scorului rețelei sociale (OR al bolii renale cronice 0,89 și deces 0,78). Stilul de viață sănătos și dieta, în special aportul crescut de legume, au fost asociate cu riscuri reduse de boli renale cronice și de mortalitate. Îmbunătățirea stilului de viață prin programe de prevenire poate avea efecte pozitive vizibile asupra reducerii acestor riscuri la nivel de populație. [117,119]

Efectul intervenției cu factori de risc multipli în diabet

În studiul Steno-2 privind intervenția multifactorială în diabetul de tip 2, participanții au introdus treptat stilul de viață și intervenții farmacologice care vizează menținerea glicatului.

mm Hg, colesterol total mai mic de 175 mg/dL și trigliceride mai puțin de 150 mg/dL. Componenta stilului de viață a intervenției intensive a inclus reducerea aportului de grăsimi alimentare, exerciții fizice regulate și renunțarea la fumat. După 7,8 ani de urmărire, diferențele dintre grupul de pacienți care au primit terapie intensivă au fost impresionante. Doar 24% dintre participanții din grupul intensiv au avut un eveniment cardiovascular, comparativ cu 44% dintre participanții din grupul convențional, o reducere relativă a riscului de aproape 50%. Riscul relativ de nefropatie , retinopatie și neuropatie autonomă (obiective secundare) a fost diminuat cu aproximativ 60% în grupul intensiv comparativ cu grupul de tratament convențional. [120] Ulterior, aceiași participanți, pacienți cu diabet de tip 2 și microalbuminurie, au fost urmăriți pentru încă 5,5 ani (total de 13,3 ani) pentru a evalua efectele pe termen lung ale intervenției multifactoriale. Importanța implementării intervențiilor de tratament cuprinzătoare, cu mai multe fațete este demonstrată de reducerea absolută a riscului de deces în rândul pacienților care au primit terapie intensivă: 20% pentru decesul de orice cauză și 13% pentru decesul cardiovascular. În timpul perioadei de urmărire, rata deceselor în rândul pacienților din

Studiu sau subgrup	Diferența medie IV, aleatorie, 95% CI (mmHg)	Diferența medie IV, aleatorie, 95% CI (mmHg)
Dieta DASH		
Conținut scăzut de calorii (± conținut scăzut de grăsimi)	–7,62 (–9,95. –5,29)	
Sodiu scăzut	–3,18 (–4,24, –2,11)	
Nivel scăzut de sodiu, potasiu ridicat	–2,06 (–3,50, –0,63)	
Sărac în sodiu, cu conținut scăzut de calorii (± cu conținut scăzut de grăsimi)	–3,14 (–6,27, –0,02)	
Dieta MED	–2,38 (–3,79, –0,98)	
	–1,17 (–2,81, 0,46)	
Total	**–3,07 (–3,85, –2,30)**	

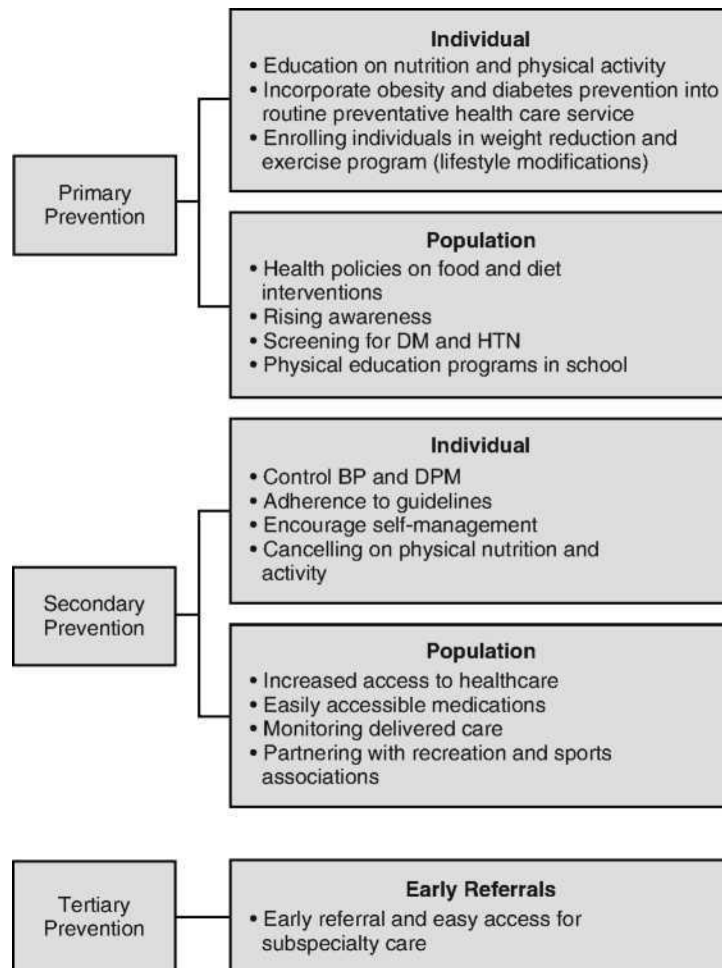
1 **1** **1**
–10 –5 0510
Favoruri (experimental) Favoruri (control)

Studiu sau subgrup	Diferența medie IV, aleatoriu, 95% CI (mmHg)	Diferența medie IV, aleatoriu, 95% CI (mmHg)
Dieta DASH	–4,22 (–5,87. –2,57)	
Conținut scăzut de calorii (± conținut	–1,28 (–1,87, –0,69)	
Sodiu scăzut	–1,30 (–2,37, –0,23)	
Nivel scăzut de sodiu, potasiu ridicat	–2,01 (–3,40, –0,62)	
Sărac în sodiu, cu conținut scăzut de	–1,33 (–2,04, –0,62)	
Dieta MED	–1,44 (–2,11, –0,76)	
Total	**–1,81 (–2,24, –1,38)**	

B

1 **1** **1**
–10 –5 0510
Favoruri (experimental) Favoruri (control)

SMOCHIN. 37.6 Efectul net mediu al dietei asupra tensiunii arteriale. Efectul net mediu pentru (A) tensiunea arterială sistolică și (B) tensiunea arterială diastolică și intervalele de încredere corespunzătoare de 95% rezumate prin dietă. Efectul mediu net al tensiunii arteriale este calculat ca schimbare netă de creștere în grupul de dietă față de grupul de control. *(De la Gay HC, Rao SG, Vacca rino V, Ali MK. Efectele diferitelor intervenții dietetice asupra revizuirii sistematice a tensiunii arteriale și meta-analiză a studiilor controlate randomizate.* Hipertensiune arterială. *2016;67:733-739.)*



SMOCHIN. 37.7 Strategii de prevenire a hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat.

grupul de terapie convențională a fost de 50%. Un pacient din grupul de intervenție multifactorială a progresat la BRST, în comparație cu șase pacienți din grupul cu terapie convențională. [121]

CONCLUZIE

Prevenirea și controlul hipertensiunii arteriale și diabetului este complexă și necesită colaborarea mai multor părți interesate (Fig. 37,7) . Având în vedere impactul enorm asupra sănătății publice al diabetului zaharat și al hipertensiunii arteriale, acum este timpul pentru o acțiune concertată din partea unor grupuri implicate din guvern, organizații profesionale , sisteme de furnizare a asistenței medicale, industria farmaceutică, industria alimentară și a băuturilor și pacienți. Amploarea problemei justifică intervenții atât la nivel individual, cât și la nivel de populație. O abordare holistică pentru a reduce povara diabetului și a hipertensiunii arteriale ar trebui să includă promovarea unor stiluri de viață sănătoase, identificarea populațiilor expuse riscului, educație , programe de autogestionare și punerea în aplicare a îngrijirii bazate pe dovezi.

Referințe

1. Asociația Americană de Diabet. Rolul factorilor de risc cardiovascular în prevenirea și tratamentul bolilor macrovasculare în diabet. *Îngrijirea diabetului* . 1989;12:573-579.
2. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidități ale diabetului și hipertensiunii arteriale: mecanisme și abordare pentru protecția organelor țintă. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:244-251.
3. Raportul de stare globală a bolilor netransmisibile. *Geneva* : *Organizația Mondială a Sănătății* ; 2014; ISBN: 978 92 4 156485 4.
4. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Raport Național de Statistică a Diabetului: estimări ale diabetului și povara acestuia în Statele Unite. Atlanta, GA: *Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA* , 2014.
5. Mozzafarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab. Actualizarea statisticilor privind bolile de inimă și accident vascular cerebral-2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2015;131:e29-e322.
6. Asociația Americană de Diabet. *Raport Național de Statistică a Diabetului, 2014* . (lansat pe 10 iunie 2014) www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics .
7. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. National Diabetes Fact Sheet: estimări naționale și informații generale despre diabet și prediabet în Statele Unite. Atlanta, GA: *Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* ; 2011.
8. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Tratamentul hipertensiunii la pacienții adulți cu diabet. *Îngrijirea diabetului* . 2002;25:134-147.
9. Sowers JS, Murray E, Frohlich ED. Diabet, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare: o actualizare. *Hipertens* . 2001;37:1053-1059.
10. Fundația Națională a Rinichilor. Ghidurile de practică clinică KDOQI și recomandările de practică clinică pentru diabet și boli renale cronice. *Am J Rinichi Dis* . 2007;49(2 Suppl 2):S1-S180.
11. Asociația Americană de Diabet. Standarde de îngrijire medicală în diabet. *Îngrijirea diabetului* . 2015;38:S1-S93.
12. Grupul operativ pentru diabet, prediabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC); Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD), Rydén L și colab. Ghidurile ESC privind diabetul, prediabet și bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu EASD: rezumat. *Diab Vasc Dis Res* . 2014;11:133-173.
13. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and load of disease 2002 to 2003. *PLoS Med* . 2006;3:e442.
14. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Fișă națională despre diabet: estimări naționale și informații generale despre diabet și prediabet în Statele Unite. Atlanta, GA: *Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* ; 2011.
15. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetul zaharat, concentrația de glucoză din sânge a jeun și riscul de boli vasculare: o meta-analiză în colaborare a 102 studii prospective. *Lancet* . 2010;375:2215-2222.
16. Afkarian M, Sachs M, Kestenbaum B, et al. Boala renală și risc crescut de mortalitate în diabetul de tip 2. *J Am Soc Nephrol* . 2013;24:302-308.
17. Sistemul de date renale din Statele Unite. Raport anual de date USRDS 2015: Epidemiologia bolii renale în Statele Unite. Bethesda, MD: *National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* , 2015.
18. Muntner P, He J. Factorii de risc tradiționali și netradiționali prezic boala coronariană în boala cronică de rinichi: rezultate din studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități. *J Am Nephrol* . 2005;16:529-538.
19. Keith DS, Nichols GA. Urmărirea longitudinală și rezultatele în rândul unei populații cu boală renală cronică într-o organizație mare de îngrijire gestionată. *Arch Intern Med* . 2004;164:659-663.
20. Soveri I, Arnlov J. Funcția rinichilor și discriminarea riscului cardiovascular la bărbații de vârstă mijlocie. *J Intern Med* . 2009;266:406-413.
21. Foley RN, Wang C. Funcția rinichilor și triajul riscului la adulți: valori de prag și importanță ierarhică. *Rinichi Int* . 2011;79:99-111.
22. Sarnak MJ, Levey AS. Boala de rinichi ca factor de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare. O declarație a Consiliilor Asociației Americane a Inimii privind rinichiul în bolile cardiovasculare, cercetarea hipertensiunii arteriale, cardiologie clinică și epidemiologie și prevenire. *Circulația* . 2003;108:2154-2169.
23. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Cauze importante ale deficienței vizuale în lumea de astăzi. *JAMA* . 2003;290:2057-2060.
24. Tesfaye S, Chaurvedi N, Eaton SE, et al. Factori de risc vascular și neuropatie diabetică. *N Eng J Med* . 2005;352:341-350.
25. Ppanas N, Ziegler D. Factori de risc și comorbidități în neuropatia diabetică: o actualizare 2015. *Rev Diabet Stud* . 2015;12:48-62.
26. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ și colab. Neuropatii diabetice: actualizare privind definițiile, criteriile de diagnostic, estimarea severității și tratament. *Îngrijirea diabetului* . 2010;33:2285-2293.
27. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. Polimorfismele TCF7L2 și progresia spre diabet în Programul de Prevenire a Diabetului. *N Engl J Med* . 2006;355:241.
28. Moller DE, Flier JS. Rezistența la insulină-mecanisme, sindroame și implicații. *N Engl J Med* . 1991;325:938.
29. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Momentul de debut al diabetului zaharat non-insulino-dependent și variația genetică a genei receptorului beta 3-adrenergic. *N Engl J Med* . 1995:333-343.
30. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. O substituție Pro12Ala în PPARgamma2 asociată cu scăderea activității receptorului, indicele de masă corporală mai scăzut și sensibilitatea îmbunătățită la insulină . *Nat Genet* . 1998;20:284-287.
31. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL și colab. Un studiu de asociere la nivel de genom al diabetului de tip 2 la finlandezi detectează mai multe variante de susceptibilitate. *Știința* . 2007;316:1341-1345.
32. Boden G, Chen X. Efectele grăsimilor asupra absorbției și utilizării glucozei la pacienții cu diabet zaharat non-dependent de insulină. *J Clin Invest* . 1995;96:1261-1268.
33. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflamație și rezistență la insulină. *J Clin Invest* . 2006;116:1793-1801.
34. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Inflamația sistemică de grad scăzut și dezvoltarea diabetului de tip 2: riscul de ateroscleroză în studiul comunităților. *Diabetul* . 2003;52:1799-1805.
35. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. Proteina C reactivă, interleukina 6 și riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2. *JAMA* . 2001;286:327-334.
36. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, et al. Numărul mare de celule albe din sânge este asociat cu o agravare a sensibilității la insulină și prezice dezvoltarea diabetului de tip 2. *Diabetul* . 2002;51:455-461.
37. de Rekeneire N, Peila R, Ding J, et al. Diabetul, hiperglicemia și inflamația la persoanele în vârstă: studiul sănătății, îmbătrânirii și compoziției corporale. *Îngrijirea diabetului* . 2006;29:1902-1908.
38. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Expresia adipoasa a factorului de necroza tumorala - alfa: rol direct in rezistenta la insulina legata de obezitate. *Știința* . 1993;259:87-91.
39. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, et al. Perturbarea expresiei receptorului de leptina în pancreas afectează în mod direct creșterea și funcția celulelor beta la șoareci. *J Clin Invest* . 2007;117:2860-2868.
40. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, et al. Decuplarea obezității de rezistența la insulină printr-o mutație vizată în aP2, proteina de legare a acizilor grași ai adipocitelor. *Știința* . 1996;274:1377-1379.
41. Sharma K, Ramachandrarao S, Qui G, et al. Adiponectina reglează albuminuria și funcția podocitelor la șoareci. *J Clin Invest* . 2008;118:1645-1656.
42. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EHC. Disfuncția endotelială și boala vasculară - o actualizare a 30-a aniversare. *Acta Physiol* . 2016.
43. Liu HB, Zhang J, Xin SY, și colab. Proprietățile mecanosensibile ale endoteliului și rolul lor în reglarea funcției endoteliale. *J Cardiovasc Pharmacol* . 2013;61:461-470.
44. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R, et al. Efectul carvedilolului și nebivololului asupra parametrilor legați de stresul oxidativ și asupra funcției endoteliale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială . *Basic Clin Pharmacol Toxicol* . 2012;111:309-316.
45. Laffin LJ, Bakris GL. Antagonismul endotelinei și hipertensiunea arterială: o țintă în evoluție. *Semin Nefrol* . 2015;3:168-175.
46. Wang D, Wang C, Wu X și colab. Disfuncția endotelială și contractilitatea îmbunătățită în microvasele de la șobolani ovariectomizați: rolurile stresului oxidativ și ale țesutului adipos perivascular. *Hipertens* . 2014;63:1063-1069.
47. Gollasch M. Semnale vasodilatatoare din țesutul adipos perivascular. *Br J Pharmacol* . 2012;165:633-642.
48. Gu P, Xu A. Interacțiunea dintre țesutul adipos și vasele de sânge în obezitate și disfuncție vasculară. *Rev Endocr Metab Disorder* . 2013;14:49-58.
49. Mundy AL, Haas E, Bhattacharya I, et al. Aportul de grăsimi modifică reacția vasculară și expresia receptorilor vasoconstrictorilor: implicații pentru obezitatea indusă de dietă. *Cardiovasc Res* . 2007;73:368-375.
50. Alicic ZR, Tuttle KR. Terapii noi pentru boala renală diabetică. *Adv Disfunctie renala cronica* . 2014;21:121-133.
51. Dieter BP, Alicic ZR, Meek R și colab. Terapii noi pentru boala renală diabetică: căile trecute și înainte stocate. *Diabet de spectru* . 2015;28:167-173.
52. Sun YM, Su Y, Li J, și colab. Progrese recente în înțelegerea mecanismului biochimic și molecular al nefropatiei diabetice. *Biochem Biophys Res Commun* . 2013;433:359-361.
53. Thallas-Bonke V, Lindschau C, Rizkalla B, et al. Atenuarea acumulării de matrice extracelulară în nefropatia diabetică de către produsul final de glicare avansată a legăturii încrucișate ALT-711 printr-o cale dependentă de protein kinaza C-alfa. *Diabetul* . 2004;53:2921-2930.
54. Anderberg RJ, Meek RM, Hudkins KL, et al. Amiloid A seric și inflamație în boala renală diabetică și podocite. *Lab Invest* . 2015;95:250-262.
55. Weiner DE, Tabatabai H. Rezultate cardiovasculare și mortalitate în toate cauzele: explorarea interacțiunii dintre CKD și bolile cardiovasculare. *Am J Rinichi Dis* . 2006;48:392-401.
56. Anavekar NS, McMurray JJ. Relația dintre disfuncția renală și rezultatul cardiovascular apare după infarctul miocardic. *N Engl J Med* . 2004;351:1285-1295.
57. ML brut, HP Meyer. Calcificarea imunohistochimiei intimei coronariene și a mediei, imagistica cu retrodifuziune și analiza cu raze X la pacienții renali și nonrenali. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2007;2:121-134.
58. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H. Calcificarea coronariană la pacienții cu boală renală cronică și boală coronariană. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2009;4:1892-1900.
59. Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K, et al. pentru Grupul de studiu HOT. Studiu privind tratamentul optim al hipertensiunii arteriale (HOT). *Hipertensiune arterială* . 1998;31:1014-1020.
60. Controlul strict al tensiunii arteriale și riscul de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. *BMJ* . 1998;317:703-713.
61. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Asocierea tensiunii arteriale sistolice cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 36): studiu observațional prospectiv. *BMJ* . 2000;321:412-419.
62. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. Efectul nisoldipinei în comparație cu enala pril asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent și hipertensiune arterială. *N Engl J Med* . 1998;338:645-652.
63. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al. pentru investigatorii studiului RENAAL. Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. *N Eng J Med* . 2001;345:861-869.
64. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR și colab. Efectul renoprotector al antagonistului angiotensină-receptor irbesartan la pacienții cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. *N Engl J Med* . 2001;345:851-860.
65. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, și colab. Efectul irbesartanului asupra dezvoltării nefropatiei diabetice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2001;345:870-878.
66. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Investigatorii studiului privind complicațiile nefrologice ale diabetului de la Bergamo (BENEDICT). Prevenirea microalbuminuriei în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2004;351:1941-1951.
67. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Efectele controlului agresiv al tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 normotensivi asupra albuminuriei, retinopatiei și accidentelor vasculare cerebrale. *Rinichi Int* . 2002;61:1086-1097.

68. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, et al. Efectul controlului intensiv al tensiunii arteriale cu valsartan asupra excreției urinare de albumină la pacienții normotensivi cu diabet zaharat de tip 2. *Sunt J Hypert* . 2006;19:1241-1248.
69. Patal A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Efectele unei combinații fixe de perindopril și indapamidă asupra rezultatelor macrovasculare și microvasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (trialul ADVANCE): un studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2007;370:829-840.
70. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. pentru investigatorii studiului ACOMPLISH. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. *N Engl J Med* . 2008;359:2417-2428.
71. Grupul de studiu ACCORD, Cushman WC, Evans GW, et al. Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2010;362:1575-1585.
72. Haller H, Ito S, Izzo JL, et al. Olmesartan pentru întârzierea sau prevenirea microalbuminuriei în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2011;364:907-917.
73. Parving HH, Brenner BM, McMurray JV, și colab. Puncte finale cardiorenale într-un studiu cu aliskiren pentru diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2012;367:2204-2213.
74. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON–D Investigatori. Inhibarea combinată a inhibitorului angiotensinei pentru tratamentul nefropatiei diabetice. *N Eng J Med* . 2013;369:1892-1903.
75. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Efectele nivelului tensiunii arteriale asupra progresiei nefropatiei diabetice. *Arch Intern Med* . 2003;163:1555-1565.
76. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Impactul independent și aditiv al controlului tensiunii arteriale și al blocării receptorului angiotensinei II asupra rezultatelor renale în studiul nefropatiei diabetice irbesartan: implicații și limitări clinice. *J Am Soc Nephrol* . 2005;16(16):3027-3037.
77. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP și rezultatele renale în boala diabetică de rinichi: nefropatia Veteran Affairs în studiul diabetului zaharat. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2015;10:2159-2169.
78. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Influența orei din zi a tratamentului de scădere a tensiunii arteriale asupra riscului cardiovascular la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. *Îngrijirea diabetului* . 2011;34:1270-1276.
79. Zhao P, Xu P, Wan C și colab. Terapia medicamentoasă cu regimul de dozare seara versus dimineața pentru hipertensiune arterială. *Cochrane Database Syst* Rev. 2011;10; CD004184.
80. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, și colab. Vizează hipertensiunea nocturnă în diabetul zaharat de tip 2. *Hipertens* . 2014;64:1080-1087.
81. Asociația Americană de Diabet. Standarde de management al riscului de îngrijire medicală în diabet: boli cardiovasculare și management al riscului. *Îngrijirea diabetului* . 2016;39(Suppl.1):S60-S71.
82. Grupul de studiu ACCORD, Cushman WC, Evans GW, et al. Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2010;362:1575-1585.
83. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Țintele tensiunii arteriale pentru hipertensiune arterială la persoanele cu diabet zaharat. *Cochrane Database Syst* Rev. 2013;(10): CD008277.
84. Brunstro M, Carlberg B. Efectul tratamentului antihipertensiv la diferite niveluri de tensiune arterială la pacienții cu diabet zaharat: revizuire sistemică și meta-analiză. *BMJ* . 2016;352:i717.
85. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Ghid bazat pe dovezi pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți. Raportul membrilor panelului numiți în cadrul Comitetului Național Mixt Opt (JNC8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
86. Mancia GG, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale. Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hipertens* . 2013;31:1281-1357.
87. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. Recomandările Programului de educație pentru hipertensiune canadiană din 2015 pentru măsurarea tensiunii arteriale, diagnosticarea, evaluarea riscului, prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Can J Card* . 2015;31:549e-568e.
88. Boala de rinichi. Îmbunătățirea rezultatelor globale (KDIGO) CKD Work Group. Ghidul de practică clinică KDIGO 2012 pentru evaluarea și managementul bolii cronice de rinichi. *Rinichi Int* . 2013;3:1-150.
89. Ghidurile NICE [CG127] Hipertensiunea la adulți: diagnostic și management. Data publicării: august 2011.
90. Flack JM, Sica Domenic A, et al. Managementul hipertensiunii arteriale la negri. O actualizare a societății internaționale privind hipertensiunea la negru declarația de consens. *Hipertens* . 2010;56:780-800.
91. Wright JT, Williamson JD, Snyder JK și colab. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
92. Perkovic V, Rodgers A. Redefinirea țintelor tensiunii arteriale — Sprint începe maratonul. *N Engl J Med* . 2015;373:2175-2178.
93. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Inhibitorii cotransportatorului de sodiu-glucoză 2 pentru diabetul de tip 2: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Ann Int Med* . 2013;159:262-274.
94. Baker WL, Smyth LR, Riche DM și colab. Efectele inhibitorilor cotransportatorului sodiu-glucoză 2 asupra tensiunii arteriale: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Am Soc Hypertens* . 2014;8:262-275.
95. Liu XY, Zhang N, Chen R, și colab. Eficacitatea și siguranța inhibitorilor cotransportatorului sodiu-glucoză 2 în diabetul de tip 2: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate pentru 1 până la 2 ani. *J Complicații ale diabetului* . 2015;29:1295-1303.
96. Yanx XP, Lai D, Zhong XY și colab. Eficacitatea și siguranța canagliflozinului la subiecții cu diabet zaharat de tip 2: revizuire sistematică și meta-analiză. *Eur J Clin Pharmacol* . 2014;70:1149-1158.
97. Zhang M, Zhang L, Wu B și colab. Tratamentul cu dapagliflozin pentru diabetul zaharat de tip 2: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Diabet Metab Res* Rev. 2014;30:204-221.
98. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, et al. Tensiunea arterială și efectele glicemice ale dapagliflozinului versus placebo la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 la terapia antihipertensiva combinată: un studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet Diabet Endocrinol* . 2016;4:211-220.
99. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduce tensiunea arterială la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială. *Îngrijirea diabetului* . 2015;38:420-428.
100. Tikkanen I, Chilton R, Johansen OE. Rolul potențial al inhibitorilor cotransportatorului de sodiu glucoză 2 în tratamentul hipertensiunii arteriale. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2016;25:81-86.
101. Zinman B, Wanner C, Lachin JL, et al. Rezultate cardiovasculare cu empagliflozin și mortalitate în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2015;373:2117-2128.
102. Grupul de studiu ACCORD, Gerstein HC, Miller ME, et al. Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2008;358:2545-2559.
103. Grupul de colaborare ADVANCE, Patel A, MacMahon S, et al. Controlul intens al glicemiei și rezultatele vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2008;12:2560-2572.
104. Grupul de studiu ACCORD. Efectele de nouă ani ale a 3,7 ani de control glicemic intensiv asupra rezultatelor cardiovasculare. *Îngrijirea diabetului* . 2016;39:701-708.
105. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Urmărirea scăderii tensiunii arteriale și controlul glicemiei în diabetul de tip 2. *N Eng J Med* . 2014;371:13392-13406.
106. Li G, Hu Y, Yang W și colab. Efectele rezistenței la insulină și ale secreției de insulină asupra eficacității intervențiilor de întârziere a dezvoltării diabetului zaharat de tip 2: Studiul DA Qing IGT și Diabet. *Diabet Res Clin Pract* . 2002;58:193-200.
107. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson G, et al. Prevenirea diabetului zaharat de tip 2 prin modificări ale stilului de viață la subiecții cu toleranță redusă la glucoză. *N Engl J Med* . 2001;344:1343-1350.
108. Ramachandran A, Snehalatha CS, Mary B, et al. Programul indian de prevenire a diabetului arată că modificarea stilului de viață și metformina previn diabetul de tip 2 la subiecții indieni asiatici cu toleranță redusă la glucoză (IDPP-1). *Diabetologia* . 2006;49:289-297.
109. Efectele intervențiilor nonfarmacologice asupra tensiunii arteriale la persoanele cu niveluri normale ridicate. Rezultatele studiilor de prevenire a hipertensiunii, faza I. *JAMA* . 1992;267:1213-1220.
110. Cutler JA. Efectele intervenției de scădere în greutate și de reducere a sodiului asupra tensiunii arteriale și incidenței hipertensiunii la persoanele supraponderale cu tensiune arterială normală ridicată: studiile de prevenire a hipertensiunii, faza II. *Arch Intern Med* . 1997;157:657-667.
111. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, et al. pentru Grupul de cercetare colaborativă DASH. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Dieta este un tratament eficient pentru hipertensiunea sistolica izolata din stadiul 1. *Hipertens* . 2001;38:155-158.
112. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Efectele modificării complete ale stilului de viață asupra controlului tensiunii arteriale: principalele rezultate ale studiului clinic PREMIER. *JAMA* . 2003;289:2083-2093.
113. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, et al. Relația dintre activitatea fizică și indicele de masă corporală cu riscul de hipertensiune arterială: un studiu prospectiv în Finlanda. *Hipertens* . 2004;43:25-30.
114. Toled E, Hu FB, Estruch R, et al. Efectul dietei mediteraneene asupra tensiunii arteriale în studiul PREDIMED: rezultate dintr-un studiu controlat randomizat. *BMC Med* . 2013;11:207.
115. Gay HC, Rao SG, Vaccarion V, Ali MK. Efectele diferitelor intervenții dietetice asupra tensiunii arteriale: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Hipertensiune arterială* . 2016;67:733-739.
116. Tuttle KR, Milton JE, Packard DP și colab. Aminoacizii dietetici și tensiunea arterială: un studiu de cohortă al pacienților cu boli cardiovasculare. *Am J Rinichi Dis* . 2012;59:803-809.
117. Dunkler D, Kohl M, Heinze G, et al. Stilul de viață modificabil și factorii sociali afectează boala cronică de rinichi la persoanele cu risc ridicat cu diabet zaharat de tip 2. *Rinichi Int* . 2015;87:784-791.
118. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Dieta și bolile renale la persoanele cu risc ridicat cu diabet zaharat de tip 2. *JAMA Intern Med* . 2013;173:1682-1692.
119. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, et al. Populație – Fracțiunile atribuibile ale factorilor modificabili ai stilului de viață pentru CKD și mortalitatea la persoanele cu diabet zaharat de tip 2: un studiu de cohortă. *Am J Rinichi Dis* . 2016;68:29-40.
120. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Intervenție multifactorială și boli cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2003;348:383-393.
121. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, et al. Efectul unei intervenții multifactoriale asupra mortalității în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2008;358:580-591.

38 Dislipidemie

John W. McEvoy, Seamus P. Whelton și Roger S. Blumenthal



EPIDEMIOLOGIA HIPERLIPIDEMIEI

Prevalența

Colesterolul crescut este un factor de risc bine stabilit și modificabil pentru bolile cardiovasculare (CVD). În 2008, au existat aproximativ 17,3 milioane de decese cauzate de BCV la nivel mondial, dintre care 2,6 milioane (15%) au fost cauzate de hiperlipidemie. [1] Datele din 2012 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) au indicat că aproape 31 de milioane (13%) de adulți din Statele Unite cu vârsta de peste 20 de ani au un colesterol total de 240 mg/dL sau mai mare și aproximativ 74 de milioane (32%) au o lipoproteine cu densitate scăzută (LDL și mg/L) care iau un colesterol mai mare sau scad colesterolul (LDL și mg/L) medicatie. [1] Această prevalență crește odată cu îmbătrânirea.

La nivel global, prevalența medie a hiperlipidemiei, definită ca un colesterol total de 240 mg/dL sau mai mare, este estimată la 39%. [2] Prevalența globală a hiperlipidemiei este strâns legată de factorii socioeconomici, nivelul colesterolului total în țările cu venituri mari de peste două ori mai mult decât cel observat în țările cu venituri mai mici. Cea mai mare grupare a hiperlipidemiei din lume se observă în țările europene cu o prevalență de 54%, în timp ce țările africane au cea mai scăzută prevalență, la 23%. Cu toate acestea, zone cu dezvoltare rapidă, cum ar fi Asia de Sud-Est și regiunea Pacificului, au demonstrat o creștere medie a colesterolului total de aproximativ 3 mg/dL pe deceniu între 1980 și 2008. [2,3]

Conștientizare, tratament și tendințe temporale

În ciuda screening-ului pe scară largă, un sfert dintre persoanele cu LDL-C ridicat nu au fost la curent cu diagnosticul lor între 1999 și 2006. [4] Terapia cu statine este principalul medicament prescris pentru tratarea hiperlipidemiei, reprezentând mai mult de 90% din rețete ; din 2003 până în 2012 și în acest timp procentul adulților americani de peste 40 de ani cărora li sa prescris terapie cu statine a crescut de la 16% la 23%. [5] Mai mult, ca urmare a ghidurilor de tratament al colesterolului din 2013 din Colegiul American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA), care bazează decizia de a trata hiperlipidemia pe riscul cardiovascular mai degrabă decât pe nivelul LDL-C, numărul total de adulți din SUA care îndeplinesc criteriile de eligibilitate pentru terapia cu statine este de până la 50%. [6] Aceste noi ghiduri au un impact și mai mare în rândul persoanelor cu vârsta peste 60 de ani, la care aproape 80% ar fi identificați să beneficieze de terapia cu statine după o discuție clinică-pacient asupra riscului.

Terapia cu statine a fost aprobată de Food and Drug Administration (FDA) din Statele Unite în 1987 și a contribuit la o reducere semnificativă atât a colesterolului total (nivel mediu de la 206 la 196 mg/dL) cât și a LDL-C (medie 129 până la 116 mg/dL) în rândul adulților din SUA între 1988 și 2010 · În țările cu venituri mari, a fost observată și o scădere temporală a colesterolului total similar cu cea din SUA. Această relație inversă între reducerile temporale ale colesterolului total și venitul pe cap de locuitor, în special în rândul pacienților cu boală vasculară prevalentă sau care prezintă un risc crescut de BCV, este parțial atribuită utilizării mai mari a medicamentelor pentru scăderea colesterolului la bogați.

țări. [8] Prin urmare, este probabil să vedem o scădere continuă a nivelului de colesterol în rândul țărilor dezvoltate cu un venit pe cap de locuitor mai mare, ca urmare a creșterii consumului de medicamente care scad colesterolul.

Gruparea factorilor de risc cardiovascular: suprapunerea dislipidemiei și hipertensiunii arteriale

Dintre adulții americani cu vârsta de 50 de ani sau peste, mai puțin de o treime au tensiunea arterială ideală, colesterolul total sau indicele de masă corporală (IMC) și doar 35% au glicemia ideală a jeun. [1] În consecință, factorii de risc BCV apar mai des împreună decât izolat, iar între 1991 și 1999, adulții americani cu hipertensiune arterială au avut o creștere a prevalenței a cel puțin un factor suplimentar de risc BCV de la 66% la 73%. [9] În mod similar, se estimează că mai mult de jumătate dintre adulții hipertensivi din SUA care nu au BCV au una sau mai multe dintre următoarele: emie hiperlipidică, diabet sau IMC crescut. [10]

Hipertensiunea arterială și dislipidemia sunt, de asemenea, strâns legate de sindromul metabolic, iar în 2009 până în 2010, aproximativ un sfert dintre adulții din SUA au avut sindrom metabolic. Adulții cu hipertensiune arterială (tensiune arterială sistolica [TAS] ≥ 130 și/sau tensiune arterială diastolică [DBP] ≥ 80 mm Hg), HDL-C scăzut (<40 mg/dL) și hipertrigliceride mie (≥ 150 mg/dL) îndeplinesc criteriile pentru sindromul metabolic Institutul Național al Inimii, indiferent de factorii lor de risc cardiovascular și de sânge. (NHLBI)/definiție AHA. [11] Dintre persoanele cu sindrom metabolic, 49% aveau tensiune arterială mare, 85% aveau hipertrigliceridemie și 60% aveau HDL-C scăzut. [12]

Nu este, așadar, o surpriză că între o treime și două treimi din toți adulții americani cu hipertensiune arterială au și hiperlipidemie și că această coprevalență a rămas neschimbată în ultimii 20 de ani. [13] Dintre 57.573 de pacienți hipertensivi de prevenție primară din grupul de menținere a sănătății Kaiser Permanente Northwest, 24% au avut hiperlipidemie concomitentă (Fig. 38.1). [10,14] În mod similar, într-un studiu efectuat pe 371.221 de veterani din SUA cu o vârstă medie de 58 de ani între 1998 și 2001, 52% au avut hipertensiune , 36% au avut dislipidemie și 31% au avut atât hipertensiune, cât și dislipidemie. [15] A existat o scădere semnificativă a nivelului lipidelor de la începutul anilor 1990 până la sfârșitul anilor 2000 și în rândul persoanelor cu hipertensiune arterială și hiperlipidemie combinată, colesterolul total mediu a scăzut de la 235 la 202 mg/dL, iar LDL-C mediu a scăzut de la 154 la 120 mg/dL. [13] Cu toate acestea, mai puțin de o treime dintre indivizi au fost tratați la obiectivul lor de tensiune arterială și colesterol. [13]

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/ AMERICAN HEART ASSOCIATION 2013 GHIDURI PENTRU TRATAMENTUL CELESTEROLULUI ÎN SÂNGE ELEVAT

Ghidurile de tratare a colesterolului ACC/AHA din 2013 reprezintă o nouă abordare pentru reducerea BCV aterosclerotică (ASCVD). [16] Există modificări semnificative atât în ceea ce privește metoda

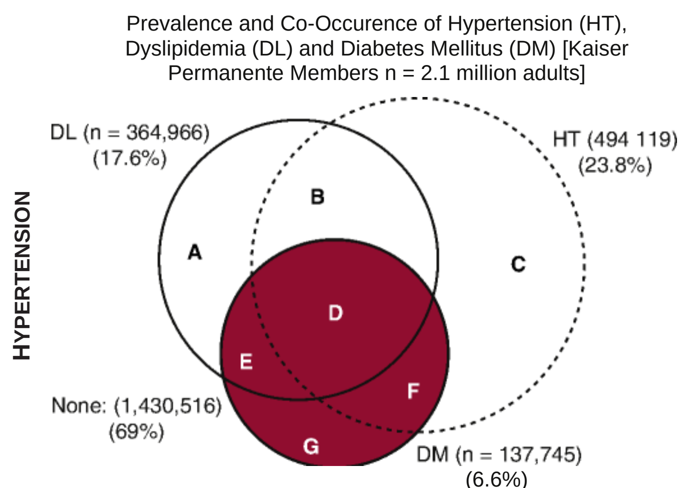


FIG. 38.1 Overlap between hypertension, dyslipidemia and diabetes in a contemporary managed care population. *(From Selby JV, Peng T, Karter AJ, et al. High rates of co-occurrence of hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and diabetes mellitus in a large managed care population.* Am J Manag Care. *2004;10[Part 2]:163-170.)*

A: 5,4%
B: 7,4%
C: 11,5%
D: 3,7%
E: 1,1%
F: 1,2%
G: 0,7%

de a evalua ce pacienți trebuie tratați și în intensitatea recomandată a tratamentului. Cele mai importante două modificări includ: (1) utilizarea unui nou estimator de risc ASCVD pe 10 ani pentru a identifica pacienții care ar putea beneficia de terapia cu statine și (2) abandonarea obiectivelor de tratament cu LDL-C. Liniile directoare își extind, de asemenea, atenția asupra tratamentului și prevenirii primare de la boala coronariană (CHD) pentru a include ASCVD, definită ca CHD, accident vascular cerebral și boala arterială periferică.

Aceste ghiduri din 2013 identifică patru grupuri principale care ar beneficia de terapia cu statine: (1) pacienți cu antecedente predominante de ASCVD, (2) pacienți cu LDL-C de 190 mg/dl sau mai mare, (3) pacienți cu vârsta între 40 și 75 de ani cu diabet și un LDL-C între 70 și 189 mg/dl și pacienți cu vârsta de 40 până la 7 ani și (40 și 7 ani). LDL-C între 70 și 189 mg/dL și un risc estimat de ASCVD la 10 ani de 7,5% sau mai mare.

Evaluare a riscurilor

Liniile directoare din 2013 au introdus calculul estimării riscului ASCVD pe 10 ani a unui pacient pe baza ecuațiilor de evaluare a riscului de cohortă, ca principal determinant pentru a identifica eligibilitatea pentru terapia hipolipemiantă pentru prevenția primară. Cu toate acestea, analizele de validare din cohortele moderne din SUA au sugerat o supraestimare semnificativă a riscului utilizând ecuația de risc pentru cohorta în comun, în special pentru persoanele la care riscul estimat a fost relativ ridicat. [17,18] Cu toate acestea, analizele din studiul Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) (de referință 2003 până în 2007) și din Copenhaga General Population Study (de bază 2003 până în 2008) au sugerat că ecuația ASCVD funcționează mai bine decât alte abordări de alocare a statinelor. [19,20]

Limita de 7,5% pentru ecuația Pooled Cohort a crescut dramatic numărul de persoane care sunt eligibile pentru terapia cu statine, deoarece este mai sensibilă, dar mai puțin specifică decât recomandările anterioare ale ghidului. În consecință, aproximativ o treime din toți adulții din SUA sunt acum eligibili pentru terapia cu statine și dintre acești indivizi, aproximativ două treimi au hipertensiune arterială predominantă. [6] În contextul preocupărilor cu privire la supraestimare, informații suplimentare privind stratificarea riscului, cum ar fi antecedentele familiale premature de ASCVD, un scor de calciu în arterele coronare (CAC) de peste 300 de unități Agatston sau mai mare de percentila 75 pentru vârstă/sex sau un risc crescut de viață de ASCVD, sunt recomandate de ACC/AHA ca teste pentru pacienții cu risc intermediar. Poate fi și
cel mai rezonabil să luăm în considerare utilizarea acestor instrumente suplimentare de stratificare a riscului (în special CAC) la pacienții selectați cu un risc estimat care este mai mare de 7,5%, pe baza judecății clinice. [21] În plus, discuția pacient-medic risc/beneficiu este esențială înainte de inițierea terapiei cu statine, indiferent de riscul absolut al pacientului. [16]

Pierderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă Obiectivele tratamentului și terapia farmacologică recomandată

Cel mai controversat aspect al ghidurilor pentru lipide din 2013 a fost abandonarea obiectivelor de tratament cu LDL-C. Acest lucru a fost atribuit în mare parte unui raport al Institutului de Medicină privind - dezvoltarea liniilor directoare și recomandarea ulterioară a Consiliului Consultativ NHLBI de a baza ghidurile pe dovezi de cea mai înaltă calitate disponibile, în special, studii controlate randomizate. [22] Studiile de scădere a lipidelor au evaluat efectul terapiei cu statine în funcție de doze specifice și nu a existat un studiu major de tratament cu lipide cu rezultatul principal de evaluare a tratamentului la un obiectiv specific de LDL-C.

Pacienților li se recomandă acum tratament cu statine de intensitate moderată sau mare, pe baza riscului lor estimat din ecuația cohortei grupate. Statinele de intensitate mare sunt definite ca cele care scad LDL-C cu 50% sau mai mult, în timp ce statinele de intensitate moderată sunt cele care scad LDL-C cu 30% până la 50%. Terapia cu statine de mare intensitate este recomandată celor cu vârsta de 75 de ani sau peste cu ASCVD prevalentă, celor cu LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare și pacienților cu diabet zaharat care au un risc estimat de 7,5% sau mai mare risc la 10 ani. Pacienții nediabetici cu un risc de 7,5% sau mai mare pe 10 ani pot fi tratați fie cu terapie cu statine de intensitate moderată, fie cu intensitate ridicată. Toți ceilalți pacienți care îndeplinesc criteriile de terapie cu statine li se recomandă să fie tratați cu o statină de intensitate moderată. Terapia cu statine de intensitate scăzută este recomandată numai la pacienții care nu pot tolera terapia cu statine de intensitate moderată sau mare.

În ciuda abandonării obiectivelor de tratament cu LDL-C în recomandările ACC/AHA, datele observaționale arată o relație constantă inversă și liniară între colesterolul total și CHD fără o limită inferioară evidentă a colesterolului total. [23] Această relație a fost observată și într-o meta-analiză la nivel individual care a examinat reducerile observate ale LDL-C în rândul a 38.153 de participanți înscriși în studiile randomizate controlate de tratament cu statine. Participanții cu un LDL-C atins mai mic de 50 mg/dL au avut o reducere cu 19% a BCV majore în comparație cu cei cu un LDL-C atins de 75 până la 100 mg/dL. [24] Prin urmare, majoritatea dovezilor disponibile, inclusiv a datelor mecaniciste și observaționale, demonstrează că și nivelurile mai scăzute de LDL-C cu terapie dovedită sunt asociate cu o

reducere suplimentară a BCV.

Deși se preconizează că LDL-C va fi redus cu 30% până la 50% pentru intensitatea moderată și mai mult de 50% pentru terapia cu statine de intensitate mare, există o eterogenitate semnificativă în procentul de reducere a LDL-C între indivizi. [24] În consecință, Ghidurile din 2013 recomandă monitorizarea răspunsului individual al pacientului la terapia cu statine la 4 până la 12 săptămâni după inițierea cu statine sau ajustarea dozei și anual ulterior. Graficele demo ale pacientului , fumatul de țigară, dieta, exercițiile fizice, nivelurile de trigliceride și activitatea fizică pot contribui la scăderea procentului diferit de LDL-C între pacienți. Cu toate acestea, neaderarea la terapia cu statine este cel mai frecvent care contribuie la obținerea unor reduceri mai puțin decât anticipate ale LDL-C.

Interacțiunea hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei în estimarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică

Patru dintre cele nouă variabile utilizate în ecuația cohortei grupate - pentru a calcula riscul estimat de ASCVD pe 10 ani includ

tensiune arterială și colesterol: (1) SBP, (2) tratament pentru hipertensiune arterială, (3) colesterol total și (4) HDL-C. Cercetările observaționale sugerează o interacțiune semnificativă între tensiunea arterială și colesterolul asupra evenimentelor viitoare, deși nu există un termen formal de interacțiune în ecuația ASCVD. Cu toate acestea, SBP are cel mai mare coeficient dintre orice variabilă din ecuația ASCVD pentru femeile afro-americane și al doilea cel mai mare coeficient după vârstă pentru bărbații afro-americani. Mai mult, SBP are un coeficient mai mare decât diabetul în toate versiunile de gen/rasă ale ecuației.

Într-un studiu efectuat pe veterani din SUA, pacienții cu hipertensiune și hiperlipidemie combinate au avut o prevalență de două ori până la trei ori mai mare a ASCVD și o prevalență de trei ori până la patru ori mai mare a infarctului miocardic în comparație cu veteranii fie cu hipertensiune arterială, fie cu dislipidemie în monoterapie. [15] Studiul de intervenție cu factori de risc multiplu (MRFIT), care a inclus 361.662 de bărbați cu o vârstă medie de 46 de ani, a arătat rezultate similare cu urmărirea până în 1986. [25] Participanții din cea mai mică chintilă atât a SBP, cât și a colesterolului total au avut cel mai scăzut risc de CHD, în timp ce participanții la cele mai mari quintile de SBP și colesterol total au avut un risc de CHD de aproximativ zece ori mai mare.

Este important să recunoaștem creșterea semnificativă a riscului de BCV pentru pacienții atât cu hipertensiune arterială, cât și hiperlipidemie, în comparație cu pacienții cu acești factori de risc izolat. Ar trebui depuse eforturi pentru a se asigura că acestea sunt controlate în timp, pentru a reduce în mod adecvat riscul de BCV. Prin urmare, absența hiperlipidemiei nu echivalează cu o absență a beneficiului pentru scăderea lipidelor la pacienții hipertensivi cu risc crescut de ASCVD.

CONSIDERAȚII TERAPEUTICE SPECIFICE MANAGEMENTULUI PACIENȚILOR CU DISLIIDEMIE ȘI HIPERTENSIUNE

În această secțiune, ne concentrăm asupra opțiunilor de tratament care rezidă în suprapunerea extinsă dintre anomaliile lipidelor și hipertensiunea (Fig . 38.1) . Datele epidemiologice demonstrează că această suprapunere este foarte răspândită, periculoasă pentru sănătate și, așa cum este întruchipată de sindromul metabolic, adesea asociată cu factori de risc BCV suplimentari, cum ar fi creșterea glicemiei a jeun, rezistența la insulină, inflamația, starea supraponderală sau obezitatea sinceră și stilul de viață sedentar. [26]

O abordare cuprinzătoare a tratamentului

Este necesară o abordare cuprinzătoare a tratamentului, deoarece anomaliile lipidelor în rândul adulților hipertensivi sunt strâns legate de alți factori de risc cardiovascular. [27,28] Bazându-se exclusiv pe - reducerea farmacologică a nivelului lipidelor reprezintă o oportunitate ratată de a aborda problemele de bază care conduc la un profil slab al factorilor de risc cardiovascular. O abordare cuprinzătoare poate viza factorii modificabili comuni care conduc atât la niveluri crescute ale colesterolului, cât și ale tensiunii arteriale, cum ar fi dieta nesănătoasă, nivelul scăzut de activitate și adipozitatea. În plus, terapia farmacologică ar trebui implementată numai dacă modificarea stilului de viață oferă rezultate inadecvate.

În acest scop, recomandăm abordarea simplă „ABCDEF” (Tabelul 38.1) . [29] Abordarea ABCDEF este ușor de utilizat și de reamintit de către furnizorii de servicii medicale și pacienți, fezabilă în contextul constrângerilor de timp ale clinicii și utilizează recomandări bazate pe dovezi . În plus, este un instrument simplu care poate traduce linii directoare complexe și lungi de prevenire a BCV într-o euristică cuprinzătoare și simplă. [28]

Este bine stabilit că o dietă sănătoasă (una dintre componentele „D” ale instrumentului ABCDEF) poate îmbunătăți atât tensiunea arterială, cât și parametrii lipidici. Acest lucru a fost evidențiat în studiul Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) că

au raportat o reducere cu 30% a infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral sau a decesului cauzat de BCV în rândul a 7447 de europeni randomizați la o dietă mediteraneană îmbogățită cu ulei de măsline (rata brută a evenimentelor 8,1 la 1000 persoane-an, hazard ratio [HR] 0,70 [interval de încredere 95% {CI}) sau 0,924 până la 0,92% rata evenimentului 8,0 la 1000 de ani persoană, HR 0,72 [IC 95%, 0,54 la 0,96]), cu estimări punctuale determinate de reducerea accidentului vascular cerebral, ambele în comparație cu o dietă de control (11,2 la 1000 de ani persoană). [30]

O analiză ulterioară imbricată caz-control de la PREDIMED a demonstrat o scădere a tensiunii arteriale ambulatorie pe 24 de ore de -2,3 mm Hg (95% CI, -4,0 până la -0,5) pentru dieta îmbogățită cu ulei de măsline și -2,6 mm Hg (95% CI, -4,3 până la -0,9) pentru următoarea nucă la un an. În mod similar, a existat o reducere a modificărilor colesterolului total de la valoarea inițială la 1 an de -11,3 mg/dL pentru dieta îmbogățită cu ulei de măsline și -13,6 mg/dL pentru dieta îmbogățită cu nuci. [31]

S-a demonstrat, de asemenea, că alte diete reduc atât tensiunea arterială (TA) cât și colesterolul [32,33] și, prin urmare, este mai important ca pacienții să adere la caracteristicile generale ale unei diete sănătoase pentru inimă, aprobate de ghidurile de stil de viață ACC/AHA din 2013, mai degrabă decât la orice dietă rigidă. [34] Aceste linii directoare - recomandă un aport crescut de legume, fructe și cereale integrale și un aport redus de dulciuri, băuturi îndulcite cu zahăr și carne roșie. Se recomandă, de asemenea, un aport moderat de produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, carne de pasăre, pește, leguminoase, uleiuri vegetale netropicale și nuci. Acest model poate fi atins urmând planuri precum dieta mediteraneană PREDIMED, modelul alimentar DASH (abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială), modelul alimentar al Departamentului Unit al Agriculturii (USDA) sau dieta AHA. Pentru persoanele hipertensive, sodiul alimentar trebuie să fie mai mic de 2400 mg și, de preferință, mai aproape de 1500 mg, pe zi. Cu toate acestea, în cazul persoanelor hipertensive care au colesterolul crescut, o atenție suplimentară ar trebui îndreptată spre scăderea procentului de calorii din grăsimile saturate (la 5% până la 6% din total) și limitarea grăsimilor *trans* . [34,35]

Într-o meta-analiză a studiilor controlate randomizate care evaluează impactul exercițiilor fizice (componenta „E” a instrumentului ABCDE) asupra controlului tensiunii arteriale și al altor factori de risc cardiovascular, a existat o scădere medie a tensiunii arteriale de -7/-5 mm Hg după intervențiile de efort. [36] În concordanță cu constatările altor grupuri [37] a existat, de asemenea, o reducere a trigliceridelor și o creștere a lipoproteinelor-colesterolului de înaltă densitate (HDL-C), cu reduceri nesemnificative ale LDL-C și colesterolului total. Mora și colab. au raportat că reducerea cu 27% a rezultatelor BCV ca urmare a exercițiilor fizice a fost explicată de îmbunătățirea tensiunii arteriale și 19% de îmbunătățirea lipidelor. [38]

În cele din urmă, efectul pierderii în greutate asupra lipidelor și tensiunii arteriale [39] trebuie luat în considerare controlul în rândul adulților hipertensivi (dieta și gestionarea greutății este una dintre componentele „D” ale abordării ABCDEF). Abordarea dietei și a exercițiilor fizice îi va ajuta pe majoritatea adulților să piardă în greutate. Cu toate acestea, studiile care evaluează durabilitatea acestor intervenții privind pierderea susținută în greutate și rezultatele BCV pe termen lung au fost în mare parte dezamăgitoare. [40] Deși noile tehnologii mobile de sănătate au potențialul de a contribui la susținerea unui stil de viață sănătos și la pierderea în greutate, [41] Există puține date despre impactul acestor modalități asupra controlului pe termen lung al lipidelor și al tensiunii arteriale. [42] Cu toate acestea, chirurgia bariatrică s-a dovedit foarte eficientă, în special în rândul pacienților cu diabet. În studiul Tratament chirurgical și medicamente pentru eradicarea eficientă a diabetului (STAMPEDE), care a randomizat 150 de diabetici într-unul din cele trei grupuri de intervenție (terapie medicală, bypass gastric sau gastrectomie cu mânecă), pacienții cu intervenție chirurgicală de slăbire au prezentat îmbunătățiri ale HgbA1C, IMC și trigliceridele HDL, ani după 3 ani de HDL, urmare. [43] Deși LDL-C și tensiunea arterială nu diferă semnificativ între

TABELUL 38.1 Abordarea cuprinzătoare „ABCDEF” pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare aterosclerotice

	COMPONENTA ABCDE	RECOMANDARE
O	**Evaluați riscul**	Mai multe calculatoare de risc disponibile.
O	**Terapia antiagregant plachetar**	**Prevenție primară:** Aspirina 81 mg/zi dacă >10% risc pe 10 ani prin FRS; utilizarea este contraindicată dacă riscul de sângerare depășește beneficiul; nici un rol pentru terapia antiplachetă duală. **Prevenție secundară:** Aspirina 81-162 mg/zi pe termen nelimitat: clopidogrel, prasugrel sau ticagrelor timp de 12 luni după SCA. Clopidogrel, prasugrel sau ticagrelor după PCI; durata depinde de tipul de stent; aspirina 81-325 mg/zi este recomandată tuturor pacienţilor care urmează unui accident vascular cerebral ischemic.
O	**Fibrilația atrială**	**Prevenție primară:** Controlați factorii de risc (hipertensiune arterială, apnee obstructivă în somn, alcool, obezitate). **Prevenție secundară:** warfarină sau anticoagulante orale noi pentru $CHADS_2 \geq 2$ sau CHA_2DS_2-Vasc ≥ 2.
B	**Tensiunea arterială**	**Prevenție primară și secundară:** intervenții în stilul de viață ± farmacoterapie bazată pe ținte de tensiune arterială. Obiectivul TA: <150/90 mm Hg la vârstnici (≥ 60 ani), <140/90 la <60 ani sau diabetici sau antecedente de ASCVD. Țintele inferioare (120/80) pot fi rezonabile, având în vedere rezultatele studiului SPRINT.
C	**Colesterolul**	**Prevenție primară:** numai dacă se află într-unul dintre grupurile de beneficii cu statine. La cei pentru care o decizie de risc este incertă, factori suplimentari, cum ar fi LDL-C ≥ 160 mg/dL, antecedente familiale de ASCVD prematură, risc ridicat pe parcursul vieții (acestea sunt utile la pacienții mai tineri, unde riscul cantitativ de ASCVD este scăzut) și scorul CAC ≥ 300, ABI < 0,90 și hsCRP ≥ 2,0 mg sunt utili mai ales la pacienții mai vârstnici. **Prevenție secundară:** intervenții în stilul de viață ± farmacoterapie cu statine de intensitate moderată până la mare.
C	**Renunțarea la țigări/tutun**	**Prevenție primară:** Educație. **Prevenție secundară:** Evaluare, consiliere, farmacoterapie 5As: Întrebați, Sfatuiți, Evaluați, Asistați, Aranjați.
D	**Dieta și managementul greutății**	**Prevenție primară și secundară:** IMC obiectiv 18,5-24,9 kg/ m^2 ; circumferința taliei: <40 in. (bărbați), <35 in. (femei) Pierdeți 3% până la 5% din greutatea corporală. Dieta saraca in calorii: 1200-1500 kcal/zi (femei); 1500-1800 kcal/zi (bărbați). Deficit energetic prin scăderea aportului de calorii și creșterea activității fizice. Program cuprinzător de stil de viață. Mentinerea pierderii in greutate.
D	**Prevenirea și Tratamentul Diabetului**	**Prevenție primară:** intervenții în stilul de viață. Obiectiv: glicemia normală a jeun și hemoglobina A1c <5,7%. **Prevenție secundară:** intervenții în stilul de viață, metformină, hipoglicemiant oral, insulină. Scop: Hemoglobina A1c<7%.
D	**Discutați despre risc**	Asigurați-vă că o discuție despre riscul clinician-pacient precede orice inițiere a terapiei farmacologice, în special cu statine și în rândul pacienților cu risc intermediar de ASCVD (de exemplu, riscul pe 10 ani de 5% până la 15% de către estimatorul de cohortă comună). Discutați preferințele pacientului și obiectivele îngrijirii.
E	**Exercita**	**Prevenție primară și secundară:** activitate fizică aerobă regulată Scop: 3-4 ședințe pe săptămână, cu o durată medie de 40 de minute pe ședință care implică activitate fizică de intensitate moderată până la viguroasă; reabilitare cardiacă pentru pacienții care au avut un eveniment ASCVD.
F	**Insuficiență cardiacă**	**Prevenție primară:** Tratați factorii de risc de IC. **Prevenție secundară:** A: Aderența la medicamente (ACE, ARB, BB, antagoniști de aldosteron, diuretice). B: Controlul tensiunii arteriale și al zahărului din sânge; comportamente (cum ar fi greutățile zilnice). C: Renunțarea la fumat/gestionarea colesterolului. D: Respectarea dietei, consumul limitat de lichide și alcool, defibrilator. E: Exercita.

(Adaptat de la Kohli P, Whelton SP, Hsu S, et al. Ghidul clinicianului pentru ABC-urile actualizate de prevenire a bolilor cardiovasculare. J Am Heart Assoc *. 2014;3:e001098.)*
ABI, indicele glezne-brahial; *ACE,* enzima de conversie a angiotensinei; *SCA,* sindrom coronarian acut; *ARB,* blocanți ai receptorilor angiotensinei II; *ASCVD,* boală cardiovasculară aterosclerotică; *BB,* beta-blocante; *IMC,* indicele de masă corporală; *CAC,* calciu arterial coronarian; *CHADS,* insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral; *FRS,* Scorul de risc Framingham; *IC,* insuficienta cardiaca; *PCI,* intervenție coronariană percutanată.

grupurilor, acest lucru a fost atribuit utilizării diferențiate a medicamentelor în brațele de studiu față de urmărire.

Dovezi pentru tratamentul combinat al hipertensiunii arteriale și al dislipidemiei

Deși studiul ALLHAT-LLT pentru Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT-LLT) nu a demonstrat o reducere a mortalității sau a evenimentelor coronariene la 10.355 de adulți hipertensivi cu o valoare inițială medie a LDL-C de 146 mg/dL, în grupul de control a fost randomizat cu statistici substanțiale. [44] În schimb, studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) a raportat o reducere a infarctului miocardic nonfatal, a bolii coronariene fatale și a accidentului vascular cerebral pe parcursul a 3,3 ani de urmărire pentru terapia cu atorvastatină în rândul a 19.342 de adulți hipertensivi cu 1 mgDL-Cd de linie de bază L31/Cd. [44] Controlul mediu al TA nu a diferit nici în grupul de statine, nici în brațul de control al ambelor studii, ca rezultat al randomizării factoriale. Cu toate acestea, reducerea relativă în total colesterolul de 24% în ASCOT-LLA a fost mult mai mare decât cel observat în studiul ALLHAT-LLT (9,6%). Deși mortalitatea nu a fost redusă la 3,3 ani, urmărirea pe termen lung a ASCOT-LLA până la 11 ani a demonstrat o reducere semnificativă a decesului, în ciuda trecerii substanțiale cu terapia cu statine în brațul de control după finalizarea studiului. [45]

Justificarea utilizării statinelor în prevenire: un studiu de intervenție care evaluează Rosuvastatin (JUPITER), care a randomizat 17.802 adulți (57% au avut un diagnostic de hipertensiune arterială) cu un LDL-C mai mic de 130 mg/dL și o proteină C-reactivă cu sensibilitate ridicată de 2 sau mai multe mg/L a raportat, de asemenea, beneficii semnificative pentru LDL-C placebo. [46] Având în vedere că TAS mediană la vizita inițială a JUPITER a fost de 134 mm Hg, majoritatea populației JUPITER poate beneficia de luarea în considerare a terapiei antihipertensive suplimentare pe baza rezultatelor studiului de intervenție a TA sistolică (SPRINT) care a arătat o reducere a mortalității de toate cauzele în grupul tratat cu un obiectiv SBP0 mmg mai mic decât 12 mm Hg. [47]

Dovezi suplimentare pentru reducerea agresivă a LDL-C la adulții hipertensivi cu risc ridicat provin din Improved

Reducerea rezultatelor: Trial Vytorin Efficacy International (IMROVE-IT) [48] în care 18.144 de adulți care au fost spitalizați cu sindrom coronarian acut cu un LDL-C mai mic de 125 mg/dL la momentul inițial au fost randomizați la simvastatină 40 mg (a obținut LDL-C de 70 mg/dL) față de simvastatină 40 mg plus ezetimib 10 mg/dL de 10 mg/dL. Peste 60% dintre pacienții înrolați în acest studiu au avut hipertensiune arterială și a existat o reducere cu 6% a obiectivului principal de deces cauzat de sistemul cardiovascular, infarct miocardic non-fatal, angină instabilă care a necesitat respitalizare, revascularizare coronariană sau accident vascular cerebral nefatal (p = 0,016) pe parcursul a 7 ani de urmărire. Prin urmare, folosind terapia dovedită, există o relație liniară între ASCVD și reducerea LDL-C la o gamă largă de pacienți hipertensivi cu antecedente sau cu risc de BCV.

Polipilula

Unii experți au susținut utilizarea terapiei combinate pentru hiperlipidemie și hipertensiune arterială la persoanele cu risc crescut de BCV: conceptul de „polipilulă". [49] Motivația pentru o polipilulă, denumită și combinație cu doză fixă (FDC), este îmbunătățirea aderenței, costul mai mic (mai ales atractiv în țările cu venituri mici, unde medicina personalizată este mai dificilă ca urmare a resurselor limitate) și creșterea utilizării terapiilor preventive în rândul - populațiilor adecvate de prevenție primară. Aderența este deosebit de importantă pentru adulții hipertensivi cu colesterol ridicat, deoarece doar unul din trei adulți rămâne aderenți atât la hiperidemie, cât și la coterapie pentru hipertensiune arterială. [50] Meta-analizele au demonstrat că, în comparație cu placebo, FDC au dus la reduceri semnificative ale TAS și DBP și ale colesterolului total și LDL-C, dar că aceste reduceri au fost mai mici decât s-ar fi așteptat de la medicamentele componente , pe baza studiilor acestor agenți luați ca medicamente unice. [51] Cu toate acestea, este probabil ca, în afara setărilor de testare (adică, în lumea reală), Polypill ar avea probabil rezultate la fel de bine, dacă nu mai bune, decât medicamentele componente prin îmbunătățirea aderenței.

În concordanță cu aceasta, studiul UMPIRE (Utilizarea unei pilule multidrog în reducerea evenimentelor cardiovasculare), un studiu pragmatic în care pacienții de control nu au primit niciun sprijin cu medicamentele lor obișnuite de îngrijire, a raportat că subiecții alocați brațului de tratament cu FDC au avut o aderență îmbunătățită și reduceri modeste ale PAS (2,6 mm Hg, p < 0,0,001 mg/dL) 0,001) după o urmărire mediană de 15 luni. [52] În ciuda acestor rezultate încurajatoare, în absența dovezilor privind reducerea rezultatelor BCV severe, care este testată în prezent într-un număr de studii cu rezultate (TIPS3 și HOPE4), este puțin probabil ca Polypill să fie recomandat pentru utilizare pe scară largă în viitorul apropiat de către comitetele de ghidare.

Efectele de modificare ale statinelor asupra tensiunii arteriale și medicamentele antihipertensive asupra nivelului lipidelor

Deși datele observaționale și studiile mecanice sugerează că statinele pot scădea în mod independent tensiunea arterială, [53,54] Datele exploratorii post-hoc ale tensiunii arteriale din studiile cu rezultate mari sugerează că efectele independente ale statinelor asupra scăderii tensiunii arteriale sunt probabil mici. [44] Cu toate acestea, chiar și o reducere de 2 mm Hg a tensiunii arteriale la nivel de populație ar putea reduce semnificativ BCV. [55]

Mai mult, o serie de medicamente antihipertensive pot modifica, de asemenea, nivelul lipidelor. [56] Diureticele tiazidice pot crește ușor nivelul colesterolului total, iar beta-blocantele pot crește trigliceridele și pot scădea HDL-C. În schimb, alfa-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei II pot avea un efect ușor benefic

efecte asupra lipidelor. [56,57] Cu toate acestea, aceste modificări ale lipidelor sunt de obicei ușoare și tind să se normalizeze în primul an de terapie. [58]

Terapii emergente pentru hiperlipidemie și relația lor cu controlul tensiunii arteriale

Adăugarea de terapii adjuvante de scădere a lipidelor nonstatine la terapia cu statine maxim tolerată a avut rezultate mixte. [59-61] Cu toate acestea, evoluțiile mai recente au generat un mare entuziasm, în special cu aprobarea inhibitorilor Proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 (PCSK9), care scad degradarea receptorului LDL-C și cresc recirculația receptorului la suprafața celulei hepatocitelor, scăzând astfel colesterolul LDL seric. Clasele de noi medicamente lipidice care sunt cel mai avansate în dezvoltare includ inhibitorii PCSK9, inhibitorii proteinei de transfer al esterului colesteril (CETP), mipomersen (o oligonucleotidă antisens care inhibă producția de apo lipoproteină B-100) și loperamida (un inhibitor microzomal al proteinei de transfer al trigliceridelor). [62,63] Ultimii doi agenți sunt scumpi (estimațiile actuale ale costurilor sunt de obicei peste 200.000 USD pe an), asociate cu toxicități hepatice și sunt aprobați numai pentru utilizare la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, iar discuția lor depășește scopul acestui capitol.

Deși entuziasmul pentru inhibitorii CETP scade în prezent, aceștia sunt totuși relevanți pentru discuția noastră, având în vedere efectele lor cunoscute în afara țintei asupra controlului tensiunii arteriale. Acești agenți sunt potenți crescători ai HDL-C și facilitează schimbul de esteri de colesterol între particulele HDL-C și lipoproteinele care conțin apolipoproteina B. [64] Cu toate acestea, în ciuda reducerii LDL-C cu 25% și a creșterii HDL-C cu 72%, torcetrapib, primul agent testat, a crescut mortalitatea și BCV. Excesul de evenimente a fost atribuit - creșterii aldosteronului, cortizolului, endotelinei-1, ceea ce a dus la o creștere a TAS de aproximativ 5 mm Hg. [65] Următorul agent CETP testat, dalcetrapib, a crescut HDL-C cu aproximativ 30%. În ciuda acestui fapt, studiul DAL-OUTCOMES a fost oprit pentru inutilitate și, de notat, TAS a crescut cu 0,6 mm Hg față de placebo (p < 0,001). [66] În mod similar, un studiu cu rezultate ample cu evacetrapib a fost întrerupt recent pentru inutilitate. Doar anacetrapib și TA-8995 rămân testate în studii mari.

În contrast, clasa de agenți inhibitori PCSK9 a demonstrat reduceri dramatice de LDL-C, precum și un semnal pentru beneficiul clinic. [67] Alirocumab și evolocumab au fost recent aprobate pentru utilizare în hipercolesterolemia familială și la persoanele cu ASCVD clinică care ar beneficia de o scădere suplimentară a LDL-C pe lângă terapia cu statine maxim tolerată. Astfel, acești agenți sunt acum disponibili pentru utilizare la o gamă largă de pacienți hipertensivi cu risc crescut de BCV. [68]

Ambii agenți sunt administrați prin injecție subcutanată și pot determina scăderi mari ale nivelurilor de LDL-C (reducere cu 39% până la 62% pentru alirocumab și 47% până la 56% pentru evolocumab) (Tabel 38.2) . [68] Deși se așteaptă în continuare rezultatele studiilor cu rezultate definitive, rezultatele preliminare indică o probabilitate puternică ca această reducere a LDL-C se va traduce în evenimente cardiovasculare reduse la pacienții care primesc acești agenți. [67,69] Datele care au fost raportate cu privire la efectele PCSK9 asupra tensiunii arteriale sugerează că atât inhibarea genetică, cât și farmacologică a căii PCSK9 nu are un impact negativ asupra - controlului hipertensiunii. [70-72]

REZUMAT

Factorii de risc BCV apar mai des în combinație decât izolat și majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială prezintă dislipidemie concomitentă. Există dovezi că hipertensiunea arterială și dislipidemia acționează sinergic pentru a crește riscul de BCV.

TABELUL 38.2 Eficacitatea medicamentelor noi pentru colesterol nonstatinică: ezetimib, proteină de transfer al esterului colesteril și inhibitorii proteinei convertazei subtilizină/kexină de tip 9

	DOZE	ALTE TRATAMENTE DE SCADARE A LIPIDELOR	MODIFICARE % DE LA LINIA DE BAZĂ LA SFÂRȘITUL URMĂRIILOR DIN CĂTRE ACEA CU CONTROL [a]							COLESTEROL CAPACITATE DE EFLUX % CREȘTE	ÎNCERCĂRI DE REZULTATE
			Δ Colesterol total	Δ LDL-C	Δ HDL-C	Δ Trigliceride	Δ APO	Δ APO-1	Δ Lipoproteina (A)		
Inhibitori CEPT											
Anacetrapib [73-75]	100 mg pe zi	Terapia de fond cu statine ± altele	16	-36	139	-5	-18	42	-39	Crește	REVEAL în curs: rezultate așteptate în 2017 (>30.000 de participanți)
Evacetrapid [76-78]	100 mg pe zi		9.5	-26	97	-12	-16	36		21% până la 28% [b]	ACCELERATE în curs: rezultate așteptate în 2016 (~ 12.000 de participanți)
TA-8995	1,0-2,5-5-10 mg pe zi	± Statine	-14 la 7	-28 până la -69	74 până la 77	-3 până la -15	-21 la - 51	29 la 61	-23 până la -35	17% până la 37%	—
Inhibitori PCSK-9											
Allrocumab [79-81]	150 mg la fiecare 2 săptămâni	± Statine (± ezetimib)	-35 până la -44	-57 până la -67	6 la 10	-6 până la -29 [c]	-44 la - 58	14 (1 [c])	-9 (-29 [c])		REZULTATELE ODYSSEE așteptate în 2018 (~ 18.000 de participanți)
Evolocumab [72,82-85]	420 mg la fiecare 4 săptămâni și 140 mg la fiecare 2 săptămâni	± Statine (± ezetimib)	-33 până la -42	-50 până la -66	4 la 9	-6 până la -34	-42 la - 56	0 la 4	-18 până la -32		FOURIER în desfășurare: rezultate așteptate în 2018 (~ 27.500 de participanți)
Inhibitori de absorbție a colesterolului											
Ezetimibe [86-89]	10 mg pe zi	Statină	-10	-15	2	-5	-11	1	Nici un efect semnificativ		Îmbunătățiți-l (18.144 participanți) asocierea ezetimibului cu o reducere cu 6,4% a evenimentelor cardiovasculare

[a] Diferențe de modificări procentuale între tratamentul activ și control (placebo, ezetimib, statină/ex ezetimib vs. statină); modificările procentuale sunt cele mai mici pătrate, dacă nu se specifică altfel.
[b] Monoterapie combinată cu evacetrapib (30, 100 și 500 mg); 28%; 100 mg evacetrapib în asociere cu statine: 21%.
[c] Modificare mediană.
(Adaptat de la Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, et al. Inhibarea proteinei de transfer de ester al colesterolului de către TA-8995 la pacienții cu dislipidemie ușoară (TULIP): un studiu de fază 2 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet .
2015;386:412-414.)

Pe baza recomandărilor ACC/AHA pentru tratamentul colesterolului , clinicienii ar trebui să evalueze riscul general de ASCVD al pacientului atunci când iau în considerare terapia de scădere a colesterolului, deoarece mulți pacienți cu hipertensiune arterială, dar fără LDL-C crescut, pot beneficia de terapia cu statine. În consecință, o abordare cuprinzătoare a modificării factorilor de risc BCV, în special pentru hipertensiune arterială și dislipidemie, este esențială pentru a maximiza reducerea BCV. Deși unele medicamente pentru BCV au efecte modificatoare asupra tensiunii arteriale și a colesterolului, aceste efecte sunt în general mici și eclipsate de reducerea evenimentelor BCV. Mai mult decât atât, noi terapii de scădere a lipidelor, cum ar fi inhibitorii PCSK-9, arată reduceri și mai mari ale lipidelor fără modificări adverse ale presiunii arteriale , efecte care se pot traduce în reduceri suplimentare ale ASCVD în rândul pacienților hipertensivi selectați cu niveluri suboptime de lipide.

Referințe

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Actualizarea statisticilor privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral-2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2016;133:e38-e360.
2. Organizația Mondială a Sănătății. Prevenirea/Controlul CVD Atlas global. Geneva, Elveția: OMS, 2011.
3. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. Tendințele naționale, regionale și globale ale colesterolului total seric începând cu 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 321 de ani de țară și 3,0 milioane de participanți. *Lancet* . 2011;377:578-586.
4. Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL. Tendințe ale nivelurilor ridicate de colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută în Statele Unite, 1999-2006. *JAMA* . 2009;302:2104-2110.
5. Qiuping Gu, Ryne Paulose-Ram, Vicki Burt, Brian Kit. Centrul Național de Statistică în Sănătate. Utilizarea medicamentelor prescrise pentru scăderea colesterolului la adulții cu vârsta de 40 de ani și peste: Statele Unite, 2003-2012. Decembrie 2014. Nr 177.
6. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, et al. Aplicarea noilor orientări privind colesterolul la un eșantion bazat pe populație. *N Engl J Med* . 2014;370:1422-1431.
7. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME. Tendințe în lipide și lipoproteine la adulții din SUA, 1988-2010. *JAMA* . 2012;308:1545-1554.
8. Venkitachalam L, Wang K, Porath A, et al. Variația globală a prevalenței colesterolului crescut la pacienții ambulatori cu boală vasculară stabilită sau 3 factori de risc cardiovascular conform indicilor naționali de dezvoltare economică și performanță a sistemului de sănătate . *Circulația* . 2012;125:1858-1869.
9. Greenlund KJ, Zheng ZJ, Keenan NL, et al. Tendințe ale factorilor de risc pentru boli cardiovasculare multiple auto-raportați în rândul adulților din Statele Unite, 1991-1999. *Arch Int Med* . 2004;164:181-188.
10. Weycker D, Nichols GA, O'Keeffe-Rosetti M, et al. Gruparea factorilor de risc și riscul de boală cardiovasculă la pacienții hipertensivi. *Sunt J hipertens* . 2007;20:599-607.
11. Grundy SM, Brewer HB Jr., Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definiția sindromului metabolic: Raport al conferinței National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association despre probleme științifice legate de definiție. *Circulația* . 2004;109:433-438.
12. Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalența și tendințele sindromului metabolic în populația adultă din SUA, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol* . 2013;62:697-703.
13. Egan BM, Li J, Qanungo S, Wolfman TE. Controlul tensiunii arteriale și al colesterolului la pacienții hipercolesterolemici hipertensivi: studii naționale de examinare a sănătății și nutriției 1988-2010. *Circulația* . 2013;128:29-41.
14. Selby JV, Peng T, Karter AJ și colab. Rate ridicate de apariție concomitentă a hipertensiunii arteriale, a colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută și a diabetului zaharat într-o populație mare de îngrijire gestionată . *Am J Manag Care* . 2004;10(2 Pt 2):163-170.
15. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalența hipertensiunii arteriale comorbide și a dislipidemiei și a bolilor cardiovasculare asociate. *Am J Manag Care* . 2004;10:926-932.
16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH și colab. Ghidul ACC/AHA din 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulația* . 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
17. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. O analiză a calibrării și a discriminării între scorurile multiple de risc cardiovascular într-o cohortă multietnică modernă. *Ann Int Med* . 2015;162:266-275.
18. Ridker PM, Cook NR. Statine: noi linii directoare americane pentru prevenirea bolilor cardiovasculare. *Lancet* . 2013;382:1762-1765.
19. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validarea bolii cardiovasculare aterosclerotice Pooled Cohort risk ecuations. *JAMA* . 2014;311:1406-1415.
20. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. Prevenție primară cu statine: abordare bazată pe risc ACC/ AHA versus abordări bazate pe studii pentru a ghida terapia cu statine. *J Am Coll Cardiol* . 2015;66:2699-2709.
21. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Rolul scorului de calciu al arterei coronare de zero și alți markeri negativi de risc pentru bolile cardiovasculare: Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). *Circulația* . 2016;133:849-858.
22. Gibbons GH, Shurin SB, Mensah GA, Lauer MS. Reorientarea agendei pe liniile directoare cardiovascolare: un anunț de la Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. *Circulația* . 2013;128:1713-1715.
23. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Colesterolul din sânge și mortalitatea vasculară în funcție de vârstă, sex și tensiune arterială: o meta-analiză a datelor individuale din 61 de studii prospective cu 55.000 de decese vasculare. *Lancet* . 2007;370:1829-1839.
24. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S și colab. Niveluri foarte scăzute de lipoproteine aterogene și riscul de evenimente cardiovasculare: o meta-analiză a studiilor cu statine. *J Am Coll Cardiol* . 2014;64:485-494.
25. Neaton JD, Wentworth D. Colesterolul seric, tensiunea arterială, fumatul de țigară și moartea din cauza bolilor coronariene. Constatări generale și diferențe în funcție de vârstă pentru 316.099 de bărbați albi. Grupul de Cercetare Trial de Intervenție cu Factori de Risc Multiple. *Arch Int Med* . 1992;152:56-64.
26. Grundy SM. Actualizarea sindromului metabolic. *Tendințe Cardiovasc Med* . 2016;16:364-373.
27. Blaha MJ, Bansal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, Defilippis AP. O abordare practică „ABCDE" a sindromului metabolic. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:932-941.
28. Kohli P, Whelton SP, Hsu S, și colab. Ghidul clinicianului pentru ABC-urile actualizate ale prevenirii bolilor cardiovasculare. *J Am Heart Asoc.* 2014;3. e001098.
29. Gluckman TJ, Baranowski B, Ashen MD, et al. O abordare practică și bazată pe dovezi pentru reducerea riscului de boli cardiovasculare. *Arch Int Med* . 2004;164:1490-1500.
30. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu o dietă mediteraneană. *N Engl J Med* . 2013;368:1279-1290.
31. Domenech M, Roman P, Lapetra J, et al. Dieta mediteraneană reduce tensiunea arterială în ambulatoriu timp de 24 de ore , glicemia și lipidele: studiu clinic randomizat de un an. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:69-76.
32. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Efectele aportului de proteine, grăsimi mononesaturate și carbohidrați asupra tensiunii arteriale și lipidelor serice: rezultatele studiului randomizat OmniHeart. *JAMA* . 2005;294:2455-2464.
33. Erlinger TP, Miller ER 3rd, Charleston J, Appel LJ. Inflamația modifică efectele unei diete cu conținut scăzut de grăsimi și conținut scăzut de colesterol asupra lipidelor: rezultate din studiul DASH-sodiu. *Circulația* . 2003;108:150-154.
34. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. Ghidul AHA/ACC 2013 privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* . 2014;63(25 Pt B):2960-2984.
35. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Aportul de acizi grași saturați și trans nesaturați și riscul de mortalitate din toate cauzele, boli cardiovasculare și diabet de tip 2: revizuire sistemică și meta-analiză a studiilor observaționale. *BMJ* . 2015;351:h3978.
36. Fagard RH, Cornelissen VA. Efectul exercițiilor fizice asupra controlului tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* . 2007;14:12-17.
37. Cox KL, Burke V, Morton AR, Gillam HF, Beilin LJ, Puddey IB. Efectele pe termen lung ale exercițiilor fizice asupra tensiunii arteriale și lipidelor la femeile sănătoase cu vârsta cuprinsă între 40 și 65 de ani: Trialul de aderență la exercițiu pentru femeile sedentare (SWEAT). *J Hipertens* . 2001;19:1733-1743.
38. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Activitatea fizică și riscul redus de evenimente cardiovasculare: mecanisme potențiale de mediere. *Circulația* . 2007;116:2110-2118.
39. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive Effects of Physical Fitness and Body Mass Index on the Risk of Hypertension. *JAMA Int Med* . 2016:1-7.
40. Priviți ARG, Wing RR, Bolin P și colab. Efectele cardiovasculare ale intervenției intensive a stilului de viață în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* . 2013;369:145-154.
41. Martin SS, Feldman DI, Blumenthal RS, et al. mActive: Un studiu clinic randomizat al unei intervenții automate de mHealth pentru promovarea activității fizice. *J Am Heart Asoc.* 2015;4:e002239.
42. Higgins JP. Aplicații pentru smartphone-uri pentru sănătatea și fitnessul pacienților. *Am J Med* . 2016;129:11-19.
43. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Chirurgia bariatrică versus terapia medicală intensivă pentru diabet zaharat - rezultate pe 3 ani. *N Engl J Med* . 2014;370:2002-2013.
44. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevenirea evenimentelor coronariene și a accidentelor vasculare cerebrale cu ator vastatin la pacienții hipertensivi care au concentrații medii sau mai mici decât media de colesterol, în studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): un studiu controlat randomizat multicentric. *Lancet* . 2003;361: 1149-1158.
45. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR, Investigatorii A. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Urmărirea mortalității pe 11 ani a brațului hipolipemiant în Marea Britanie *Eur Heart* J. 2011;32:2525-2532.
46. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatina pentru prevenirea evenimentelor vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. *N Engl J Med* . 2008;359:2195-2207.
47. Group SR, Wright JT Jr., Williamson JD, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
48. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimib adăugat la terapia cu statine după sindroame coronariene acute. *N Engl J Med* . 2015;372:2387-2397.
49. Wald NJ, Legea MR. O strategie de reducere a bolilor cardiovasculare cu peste 80%. *BMJ* . 2003;326:1419.
50. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictori ai aderenței la terapia antihipertensivă și hipolipemiantă. *Arch Int Med* . 2005;165:1147-1152.
51. Elley CR, Gupta AK, Webster R, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea „polipilulelor": metaanaliza - studiilor controlate randomizate. *PloS One* . 2012;7:e52145.
52. Thom S, Poulter N, Field J, și colab. Efectele unei strategii de combinație cu doză fixă asupra aderenței și factorilor de risc la pacienții cu sau cu risc crescut de BCV: studiul clinic randomizat UMPIRE. *JAMA* . 2013;310:918-929.
53. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Efectul inhibitorilor de HMG-CoA reductază asupra tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și cu hipercolesterolemie primară . *Hipertensiune arterială* . 1999;34:1281-1286.
54. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Brisighella Heart Study Working P. Asocierea între diferite strategii de tratament pentru scăderea lipidelor și controlul tensiunii arteriale în Brisighella Heart Study. *Sunt Inima* J. 2004;148:285-292.
55. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implicațiile micilor reduceri ale tensiunii arteriale diastolice pentru prevenirea primară. *Arch Int Med* . 1995;155:701-709.
56. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Efectele terapiei antihipertensive asupra lipidelor serice. *Ann Int Med* . 1995;122:133-141.
57. Olsen MH, Wachtell K, Beevers G, et al. Efectele losartanului în comparație cu atenolol asupra lipidelor la pacienții cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă: studiul Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension. *J Hipertens* . 2009;27:567-574.
58. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diureticele și beta-blocantele nu au efecte adverse la 1 an asupra profilului lipidic și lipoproteic plasmatic la bărbații cu hipertensiune arterială. Departamentul Afacerilor Veteranilor Grup de studiu cooperativ privind agenții antihipertensivi. *Arch Int Med* . 1999;159:551-558.
59. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul FIELD): studiu controlat randomizat. *Lancet* . 2005;366:1849-1861.
60. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB și colab. Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* . 2010;362:1563-1574.
61. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, et al. Efectele niacinei cu eliberare prelungită cu laropiprant la pacienții cu risc ridicat. *N Engl J Med* . 2014;371:203-212.
62. Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducerea LDL cu inhibitori PCSK9 - Beneficiul clinic al medicamentelor cu lipide. *N Engl J Med* . 2015;373(17):1588-1591.
63. Smith RJ, Hiatt WR. Două medicamente noi pentru hipercolesterolemia familială homozigotă: - beneficiile și riscurile legate de îmbătrânirea omului într-o tulburare rară. *JAMA Int Med* . 2013;173:1491-1492.
64. Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Rolul evolutiv al inhibiției CETP: dincolo de colesterolul HDL. *Lancet* . 2015;386:412-414.
65. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Efectele torcetrapib la pacienții cu risc crescut de evenimente coronariene. *N Engl J Med* . 2007;357:2109-2122.
66. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Efectele dalcetrapib la pacienții cu sindrom coronarian acut recent. *N Engl J Med* . 2012;367:2089-2099.
67. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD și colab. Eficacitatea și siguranța evolocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare. *N Engl J Med* . 2015;372:1500-1509.

68. Dadu RT, Ballantyne CM. Scăderea lipidelor cu inhibitori PCSK9. *Nat Rev Cardiol* . 2014;11:563-575.
69. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Eficacitatea și siguranța alirocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare. *N Engl J Med* . 2015;372:1489-1499.
70. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., Hobbs HH. Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolilor coronariene. *N Engl J Med* . 2006;354:1264-1272.
71. Berger JM, Vaillant N, Le May C, et al. Deficiența de PCSK9 nu modifică tensiunea arterială și echilibrul de sodiu la modelele de șoarece de hipertensiune arterială. *Ateroscleroza* . 2015;239:252-259.
72. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al., DESCARTES Investigators. Un studiu de 52 de săptămâni controlat cu placebo de evolocumab în hiperlipidemie. *N Engl J Med* . 2014;370(19):1809-1819.
73. Cannon CP, Shah S, Dansky HM și colab. Determinarea Eficacității și Tolerabilitatea Investigatorilor. Siguranța anacetrapibului la pacienții cu sau cu risc crescut de boală coronariană. *N Engl J Med* . 2010;363(25):2406-2415.
74. Yvan-Charvet L, Kling J, Pagler T, et al. Potențialul de eflux al colesterolului și proprietățile antiinflamatorii ale lipoproteinelor de înaltă densitate după tratamentul cu niacină sau anacetrapib. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* . 2010;30(7):1430-1438.
75. REVEL: Evaluarea randomizată a efectelor Anacetrapibului prin modificarea lipidelor. ClinicalTrials.gov, NCT01252953. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252953 .
76. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, și colab. Efectele inhibitorului CETP evacetrapib administrat ca monoterapie sau în combinație cu statine asupra colesterolului HDL și LDL : un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2011;306(19):2090-2109.
77. Rader DJ, Ruotolo G, Kane JP și colab. Efectele inhibitorului proteinei de transfer al esterului de colesteril, Evacetrapib, administrat ca monoterapie sau în combinație cu statine asupra efluxului de colesterol și particulelor HDL la pacienții cu dislipidemie. *Circulația* . 2014;130:A12252.
78. Un studiu despre Evacetrapib în bolile vasculare cu risc ridicat (ACCELERATE). ClinicalTrials.gov, NCT01687998. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687998 .
79. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Efectul unui anticorp monoclonal la PCSK9, REGN727/SAR236553, pentru a reduce colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă la o doză stabilă de statine cu sau fără terapie cu ezetimib: un studiu controlat randomizat de fază 2. *Lancet* . 2012;380(9836):29-36.
80. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ și colab. Siguranța și eficacitatea unui anticorp monoclonal la proprotein convertază subtilisină/kexină tip 9 serin protează, SAR236553/REGN727, la pacienții cu hipercolesterolemie primară care primesc tratament stabil cu atorvastatina. *J Am Coll Cardiol* . 2012;59(25):2344-2353.
81. Rezultate ODYSSEY: Evaluarea rezultatelor cardiovasculare după un sindrom coronarian acut în timpul tratamentului cu alirocumab SAR236553 (REGN727). ClinicalTrials.gov, NCT01663402. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402 .
82. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. LAPLACE-TIMI 57 Anchetatori. Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea unui anticorp monoclonal la proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 în asociere cu o statină la pacienții cu hipercolesterolemie (LAPLACE---TIMI 57): un studiu de fază 2 randomizat, controlat cu placebo, cu doze variate. *Lancet* . 2012;380(9858):2007-2017.
83. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, et al. AMG145, un anticorp monoclonal împotriva proprotein convertază subtilizin kexin tip 9, reduce semnificativ lipoproteina (a) la pacienții hipercolesterolemici care primesc terapie cu statine: o analiză din Evaluarea LDL-C cu Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with LA-Statin-PLACE-Thibition-Therapyh Infarct (TIMI) 57 studiu. *Circulația* . 2013;128(9):962-969.
84. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. MENDEL-2 Anchetatori. Monoterapie anti-PCSK9 - pentru hipercolesterolemie: studiul clinic de fază III randomizat, controlat MENDEL-2 al evolocumab. *J Am Coll Cardiol* . 2014;63(23):2531-2540.
85. Cercetări suplimentare privind rezultatele cardiovasculare cu inhibarea PCSK9 la subiecții cu risc crescut (FOURIER). ClinicalTrials.gov, NCT01764633. https://clinicaltrials.gov/ct2/arată/NCT01764633 .
86. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP și colab. Eficacitatea de modificare a lipidelor a ezetimibului plus statine și monoterapie cu statine și identificarea factorilor asociați cu răspunsul la tratament: o analiză comună a peste 21.000 de subiecți din 27 de studii clinice. *Ateroscleroza* . 2012;223(2):251-261.
87. Berthold HK, Gouni-Berthold I. Hiperlipoproteinemia (a): semnificație clinică și opțiuni de tratament. *Suppl. ateroscler* . 2013;14(1):1-5.
88. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Evaluarea reducerii evenimentelor cardiovasculare cu ezetimib ca adjuvant la simvastatină la 18144 de pacienți după sindroame coronariene acute : caracteristicile finale ale studiului IMPROVE-IT. *Sunt Inima* J. 2014;168(2):205-212. e1.
89. Kohno T. Raportul sesiunilor științifice ale Asociației Americane a Inimii (AHA) 2014, Chicago. *Circ* J. 2015;79:34-40.

SECȚIUNEA VII

P OPULAȚII SPECIALE și SPECIALE S ITUATII

39 Hipertensiunea arterială în sarcină

Line Malha, Tiina Podymow și Phyllis August

Tulburările hipertensive sunt cele mai frecvente afecțiuni medicale în timpul sarcinii și reprezintă o cauză principală a morbidității și mortalității materne și perinatale la nivel mondial. Hipertensiunea arterială complică 6% până la 10% din sarcini [1] si, din 4 milioane de femei care nasc in Statele Unite in fiecare an, se estimeaza ca 240.000 sunt afectate de hipertensiune arteriala. [2] De îngrijorare, hipertensiunea arterială este cel mai important factor de risc pentru accident vascular cerebral și a existat o creștere generală a incidenței accidentului vascular cerebral legat de sarcină și a morbidității ulterioare în ultimii 20 de ani. [3] Deși ratele mortalității materne sunt reduse considerabil în țările dezvoltate în comparație cu țările în curs de dezvoltare, hipertensiunea încă reprezintă 15% din decesele materne în SUA, mai ales ca urmare a hemoragiei intracerebrale. [4]

Deși obstetricianul gestionează majoritatea cazurilor de hipertensiune în timpul sarcinii, medicul internist, cardiologul sau nefrologul poate fi consultat dacă hipertensiunea precedă concepția, dacă este prezentă lezarea organelor terminale sau când apare hipertensiune accelerată. Acest capitol presupune o perspectivă medicală care se concentrează asupra problemelor diagnostice și terapeutice non-obstetricale în îngrijirea femeilor însărcinate cu hipertensiune arterială.

CLASIFICARE ȘI DEFINIȚII

Hipertensiunea arterială în timpul sarcinii se referă în general la o tensiune arterială (TA) de 140/90 mm Hg sau mai mare. În majoritatea ghidurilor obstetricale, aceasta este împărțită în două categorii de severitate: ușoară-moderată (140 până la 159/90 până la 109 mm Hg) și severă (≥ 160/110 mm Hg). [5] Patru tulburări majore de hipertensiune în timpul sarcinii au fost descrise de Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) [6] : (1) hipertensiune arterială cronică; (2) pre - eclampsie-eclampsie; (3) hipertensiune arterială cronică cu - preeclampsie suprapusă; și (4) hipertensiune arterială gestațională.

Pe baza setului de date din sondajul național de externare a spitalelor din 1980 până în 2010, din 120 de milioane de nașteri, 3,8% au fost complicate de preeclampsie; dintre acești pacienți, 0,97% au avut hipertensiune arterială cronică (0,24% au avut preeclampsie suprapusă), iar 2% au avut hipertensiune arterială gestațională [7] Toate cele patru tipuri pot duce la complicații materne și perinatale, cu toate acestea, sindromul de preeclamp sia este asociat cu cele mai mari riscuri materne și fetale. [8]

Hipertensiune arterială cronică

Hipertensiunea cronică este definită ca tensiunea arterială (TA) de 140/90 mm Hg sau mai mare, care fie precede sarcina, fie se dezvoltă

înainte de 20 de săptămâni. [6] Hipertensiunea cronică complică 3,6% până la 9,1% din sarcini [9] și este de obicei (88,8%) atribuită hipertensiunii arteriale esențiale. [10] Rate mai mari pot fi observate la femeile în vârstă, la femeile obeze și la afro-americani.

Preeclampsie-Eclampsie

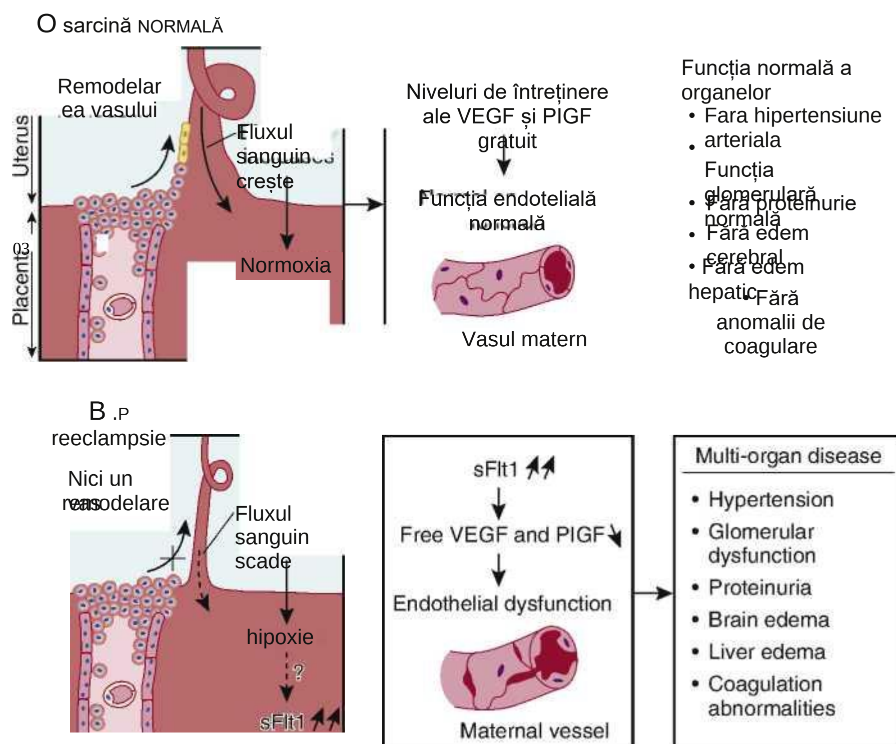
Acest sindrom apare în 2% până la 5% din sarcini [7,11,12] și este responsabilă de până la 12% până la 15% din decesele materne. [8] Riscurile de morbiditate și mortalitate par să fie mai mari la femeile de origine afro-americană. [13,14]

Preeclampsia este un sindrom specific sarcinii care se dezvoltă în a doua jumătate a sarcinii. Se caracterizează printr-un debut de novo a hipertensiunii arteriale (TA ≥ 140/90 mm Hg) după 20 de săptămâni de gestație și în mod tradițional, proteinurie (>0,3 g pe zi). Mai recent, s-a recunoscut că există forme neproteinurice de preeclampsie, iar ghidurile [6] și-au actualizat criteriile de diagnostic ale preeclampsiei pentru a include semne/simptome suplimentare: simptome neurologice, trombocitopenie (trombocite < 100.000/ μL), edem pulmonar, transaminită (alanin aminotransferaza [ALT] sau aspartat aminotransferaza [AST] de peste 2 ori mai mare decât nivelul normal al insuficienței renale) mg/dL sau dublare). În absența proteinuriei, o femeie poate fi încă diagnosticată cu preeclampsie dacă are oricare dintre semnele/simptomele enumerate mai sus, presupunând că aceste constatări nu pot fi atribuite unei alte boli. [6]

O variantă severă a preeclampsiei prezintă hemoliză, enzime hepatice crescute, sindromul trombocitelor scăzute (HELLP), care apare la 1 din 1000 de sarcini. Eclampsia complică aproximativ 3% din cazurile de preeclampsie și este apariția unor convulsii care nu pot fi atribuite altor cauze.

Hipertensiune arterială cronică cu preeclampsie suprapusă

Femeile cu hipertensiune arterială cronică prezintă un risc crescut de a dezvolta preeclampsie suprapusă, care complică 25% dintre sarcinile hipertensive cronice (față de 5% dintre sarcinile nehipertensive). [15] Diagnosticul de preeclampsie suprapusă se pune la femeile cu hipertensiune cronică dacă proteinuria sau o caracteristică severă a preeclampsiei se dezvoltă pentru prima dată după 20 de săptămâni, în asociere cu o creștere a TA. [6]



SMOCHIN. 39.1 Ipoteza asupra rolului tirozin kinazei 1 (sFlt1) solubile asemănătoare fms în preeclampsie. R. În timpul sarcinii normale, arterele spirale uterine sunt infiltrate și modificate de trofoblastele invazive endovasculare, crescând astfel fluxul sanguin în mod semnificativ pentru a satisface cerințele de oxigen și nutrienți ale fătului. B, În placenta femeilor preeclamptice, invazia trofoblastului nu are loc și fluxul sanguin este redus, rezultând hipoxie placentară. În plus, cantități crescute de sFlt1 sunt produse de placentă și scavenge factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere placentară (PlGF), scăzând astfel nivelurile circulante de VEGF și PlGF nelegat. Acest echilibru alterat provoacă disfuncție endotelială generalizată, ducând la apariția bolii multiorganice. Rămâne necunoscut dacă hipoxia este declanșatorul stimulării secreției de sFlt1 în placenta mamelor preeclamptice și dacă nivelurile mai mari de sFlt1 interferează cu invazia trofoblastului și remodelarea arterei spiralate. *(De la Luttun A, Carmeliet P. Receptorul solubil pentru VEGF Flt1: factorul evaziv de preeclampsie descoperit?* J Clin Investig. *2003;111:600-602.)*

La femeile cu hipertensiune arterială și proteinurie înainte de 20 de săptămâni de gestație, preeclampsia suprapusă este diagnosticată (1) când există o creștere bruscă a proteinuriei sau o creștere bruscă a TA în a doua jumătate a sarcinii la o femeie a cărei hipertensiune arterială a fost bine controlată anterior ; sau (2) ca parte a sindromului HELLP, când există un nou debut al trombocitopeniei cu hemoliză și niveluri crescute de ALT sau AST. [16]

Hipertensiune arterială gestațională

Hipertensiunea gestațională, observată în 6% dintre sarcini, este - hipertensiunea care se dezvoltă după 20 de săptămâni, care nu este asociată cu caracteristicile sistemice ale preeclampsiei (de exemplu, proteinurie). Unele femei (până la 25%) pot dezvolta în cele din urmă semne de preeclampsie , astfel încât diagnosticul final de hipertensiune gestațională poate fi pus doar după naștere.

CARACTERISTICI CLINICE ȘI MANAGEMENTUL HIPERTENSIEI CRONICE ÎN TIMPUL SARCINII

Caracteristici clinice și diagnostic

Prevalența hipertensiunii la femeile de vârstă reproductivă (18-44 de ani) este aproape de 9,3% la albi, 19,2% la afro-americani și 8,2% la hispanici și crește odată cu vârsta. [17] Aproape 2% din toate sarcinile sunt complicate de hipertensiune arterială cronică. [18]

Dacă hipertensiunea arterială este clar documentată înainte de concepție, diagnosticul de hipertensiune cronică în sarcină este simplu (fig . 39.1, 39.2). Hipertensiunea cronică este, de asemenea, diagnosticul cel mai probabil atunci când hipertensiunea este prezentă înainte de 20 de ani

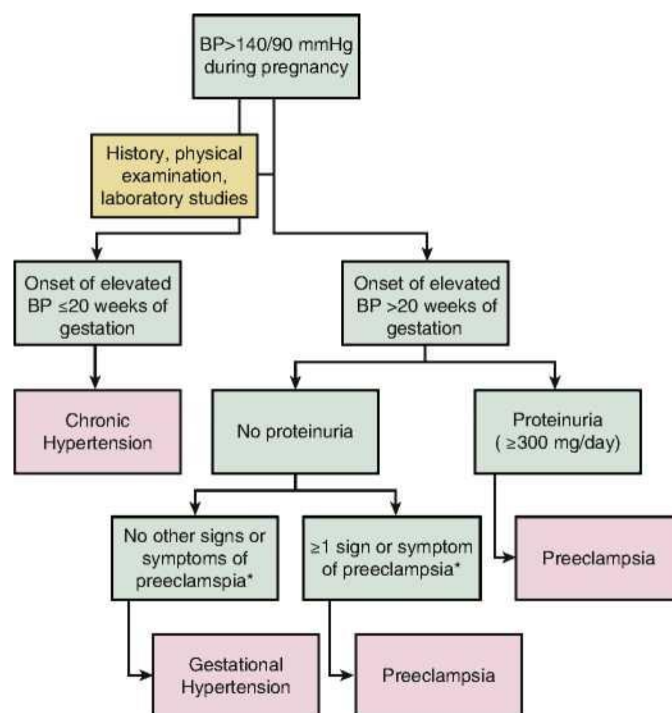


FIG. 39.2 Algorithm for diagnostic evaluation of pregnant women with hypertension. *BP*, Blood pressure. *The signs and symptoms of preeclampsia should not be attributable to any other disease and include: neurological symptoms (headaches, abnormal vision, altered mental status, etc), pulmonary edema, hepatocellular injury (serum transaminase levels ≥2 times normal), thrombocytopenia (<100,000 platelets/ mm^3) and renal insufficiency (creatinine>1.1 mg/dL or doubling).

săptămâni de gestație. Teste de laborator de rutină, inclusiv plăci , teste funcționale hepatice, azot ureic din sânge, creatinină, acid uric; iar cuantificarea proteinuriei trebuie efectuată la momentul inițial la femeile cu hipertensiune arterială la începutul sarcinii, pentru a determina semnificația clinică a oricăror modificări ulterioare ale TA sau teste de laborator.

Distincția dintre hipertensiunea cronică (observată pentru prima dată în sarcină) și hipertensiunea gestațională poate fi dificil de stabilit până după naștere. La unele paciente cu hipertensiune arterială cronică nedocumentată, TA va funcționa normal pe toată durata sarcinii și apoi va reveni la nivelurile de hipertensiune dinainte de sarcină în perioada postpartum, luând în considerare cazurile neobișnuite, dar misterioase de hipertensiune postpartum izolată.

BP scade în mod normal la începutul sarcinii; Tensiunea arterială sistolică (TAS) se modifică puțin, în timp ce tensiunea arterială diastolică (TAD) scade cu aproximativ 10 mm Hg la 13 până la 20 de săptămâni, cu un nadir la 24 de săptămâni, iar apoi crește din nou la nivelurile dinainte de sarcină în al treilea trimestru (săptămânile 28 până la 40). Această cădere fiziologică poate fi mai exagerată la femeile cu hipertensiune cronică . TA crește de obicei în al treilea trimestru până la valorile dinainte de sarcină, iar diferența la aceste paciente include hipertensiunea cronică nediagnosticată, hipertensiunea gestațională sau preeclampsia. În astfel de cazuri, diagnosticul de preeclampsie trebuie exclus prin verificarea absenței proteinuriei sau a altor semne/simptome de preeclampsie sau sindrom HELLP . Pacientul trebuie întrebat despre simptomele cerebrale sau vizuale; Ar trebui efectuate dureri abdominale și teste de laborator pentru acid uric seric, teste ale funcției hepatice, funcției renale, hemoleucogramă completă și proteine /creatinină din urină.

Deși hipertensiunea cu debut precoce (înainte de 20 de săptămâni de gestație) este cel mai adesea un rezultat al hipertensiunii arteriale cronice, ea poate fi, în rare ocazii, un indiciu al preeclampsiei cu debut precoce; astfel de femei necesită măsurători ale proteinelor din urină și laboratoare de pre-eclampsie. Ar trebui să fie tratați pentru a ținti (vezi mai târziu)
și au urmărit îndeaproape, mai ales dacă nu aveau antecedente de hipertensiune arterială. Când tensiunea arterială crește la mijlocul sarcinii (16 până la 24 de săptămâni), ar trebui luată în considerare preeclampsia precoce, deoarece în sarcinile sănătoase, tensiunea arterială scade de obicei în acest moment.

Hipertensiunea de haină albă (TA crescută la birou cu TA normală în afara cadrului medical) este mai probabil să fie prezentă în primul trimestru, decât în al doilea trimestru, cu o prevalență estimată la 32% [19] și 3% până la 4% [20] respectiv. Hipertensiunea de blană albă nu pare să predispună la preeclampsie a [19] sau pentru a înrăutăți rezultatele generale ale sarcinii. [20] Monitorizarea TA la domiciliu sau un monitor neinvaziv de 24 de ore poate distinge blana albă de hipertensiunea adevărată la pacienta gravidă.

Deși majoritatea femeilor cu hipertensiune arterială cronică sau preexistentă au hipertensiune arterială esențială, luați în considerare posibilitatea hipertensiunii arteriale secundare. Femeile tinere cu hipertensiune arterială pot fi oarecum mai susceptibile (comparativ cu femeile de vârstă mijlocie) de a avea hipertensiune arterială secundară (de exemplu, boală renală intrinsecă, hipertensiune renovasculară, aldosteronism primar, sindrom Cushing, feocromocitom). La anumite paciente cu TA crescută sever sau cu simptome sau anomalii de laborator atribuibile, hipertensiunea secundară poate fi luată în considerare la femeile care planifică o sarcină sau chiar la începutul sarcinii, deoarece hipertensiunea secundară este potențial vindecabilă și unele forme sunt asociate cu o morbiditate crescută în timpul sarcinii [6] (Fig. 39.3) . De exemplu, dacă proteinuria este documentată la începutul sarcinii, atunci poate fi indicată evaluarea neinvazivă pentru boala renală , incluzând excreția urinară de proteine de 24 de ore sau clearance-ul creatininei, ecografie renală și teste serologice pentru a exclude glomerulopatiile secundare.

Aldosteronismul primar este cea mai comună formă de hipertensiune arterială vindecabilă. Semnele distinctive ale acestei tulburări sunt o producție crescută de aldosteron, o activitate suprimată

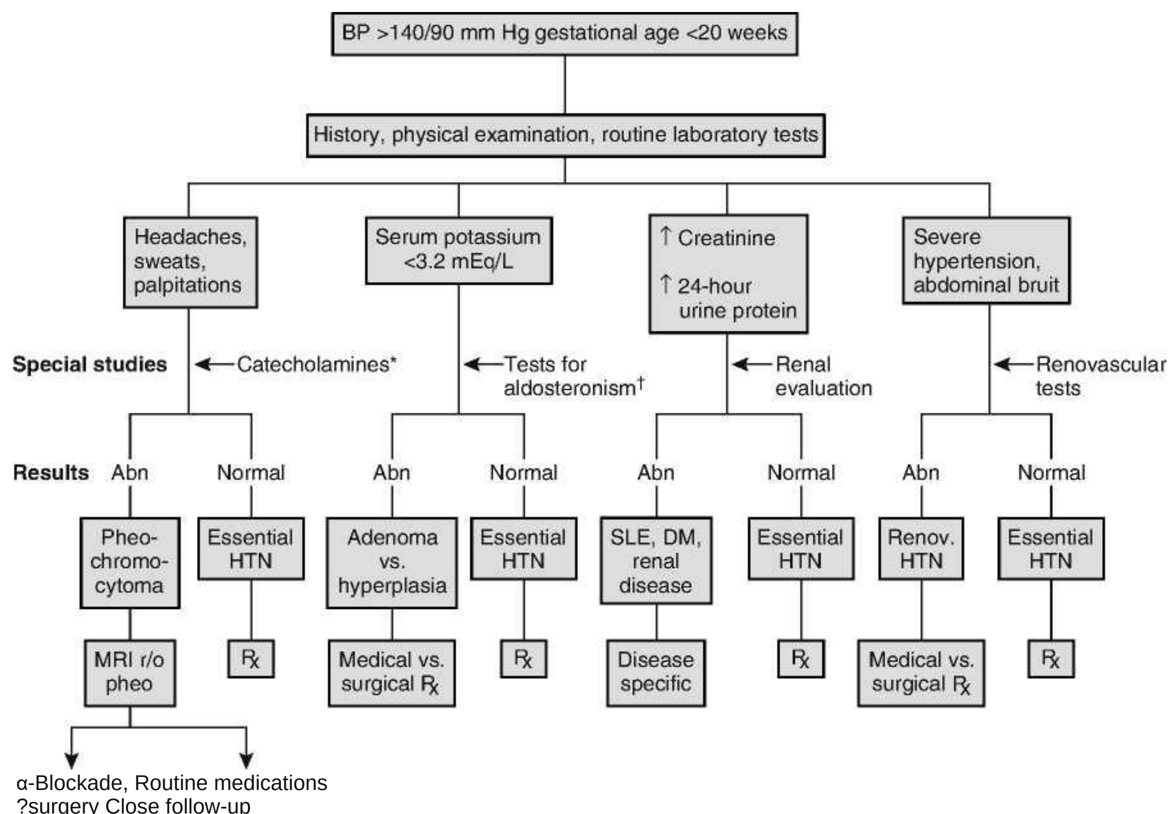


FIG. 39.3 Algorithm for diagnosis and treatment of secondary hypertension in pregnancy. Renal evaluation defined as serologic evaluation, 24-hour urine, renal ultrasound. Renovascular tests defined as renin (normally elevated in pregnancy) Doppler ultrasound of renal arteries. *Serum and urine. †Renin, urine aldosterone, urine potassium; difficult to interpret in pregnancy. *Abn,* Abnormal; *BP,* blood pressure; *DM,* diabetes mellitus; *HTN,* hypertension; *MRI,* magnetic resonance imaging; *pheo,* pheochromocytoma; *r/o,* rule out; treatment; *SLE,* systemic lupus erythematosus.

a reninei plasmatice

(PRA) și hipokaliemie. Diagnosticul în sarcină este foarte dificil, deoarece progesteronul (hormonul sarcinii) acționează ca un blocant al aldosteronului, astfel încât nivelurile de aldosteron sunt crescute fiziologic la gravida normală; la cele cu hiperaldosteronism secundar care sunt și gravide, sunt și mai mult. Ca urmare a expansiunii normale a volumului, renina plasmatică este crescută fiziologic în timpul sarcinii; cu toate acestea, PRA poate fi scăzută între 1 ng per ml pe oră și 4 ng per ml pe oră în aldosteronismul primar. În timpul sarcinii, manifestările clinice ale aldosteronismului primar sunt heterogene și variază de la o ameliorare a hipertensiunii/hipokaliemiei până la hipertensiune arterială dificil de controlat și hipokalemie . În cazurile în care aldosteronismul primar este repaus în timpul sarcinii, clinicienii trebuie să fie vigilenți la o revenire a hipertensiunii arteriale și a hipokaliemiei după naștere. Dacă boala este diagnosticată la începutul sarcinii, pacienta poate fi supusă adrenalectomiei laparoscopice în primul trimestru târziu sau în al doilea trimestru. [21]

O altă formă de hipertensiune arterială secundară care poate fi luată în considerare este feocromocitomul, care, deși rar, este asociat cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate în timpul sarcinii, în special dacă nu este diagnosticat. [21] Acest lucru trebuie luat în considerare la femeile însărcinate cu hipertensiune arterială severă, în special atunci când este asociat cu dureri de cap, anxietate, palpitații, paloare și transpirații.

Riscuri materne

Sarcinile la femeile cu hipertensiune cronică necomplicată sunt de obicei de succes, deși astfel de femei sunt mai susceptibile de a suferi cezariană și de a fi spitalizate pentru agravarea hipertensiunii. În plus față de riscul crescut menționat anterior pentru preeclampsie suprapusă , femeile cu hipertensiune arterială cronică prezintă un risc de trei ori mai crescut de apariție a unei abruptio placentae care poate duce la - hemoragie maternă care pune viața în pericol. [1] Alte riscuri includ hipertensiune arterială accelerată cu potențiale leziuni ale organelor țintă și catastrofe cerebrovasculare. Atât morbiditatea cât și mortalitatea maternă și fetală sunt mai mari atunci când se dezvoltă preeclampsia suprapusă [15,22,23] cu un risc crescut de hemoragie intracerebrală letală, în special dacă este prezentă encefalopatie reversibilă posterioară. [24]

Femeile cu hipertensiune arterială cronică cauzată de boală renală cronică avansată (CKD) pot prezenta o deteriorare ireversibilă a funcției renale în timpul sarcinii, indiferent de dezvoltarea preeclampsiei suprapuse. Dacă este prezentă CKD avansată (de exemplu, creatinina serică > 1,9 mg/dL sau 168 μmol /L), hipertensiunea maternă, agravarea proteinuriei și evoluția către boală renală în stadiu terminal care necesită dializă sunt frecvente. [25] Complicațiile fetale includ restricția de creștere și nașterea prematură. [26,27]

Riscuri fetale

Ratele de deces perinatal sunt mai mari la sarcinile femeilor cu hipertensiune cronică decât la cele fără, iar preeclampsia suprapusă conferă un risc și mai mare. Hipertensiunea cronică maternă este un factor de risc pentru restricția creșterii intrauterine (RCIU, definită ca greutatea la naștere < percentila 10), care este observată în 5% până la 13% dintre sarcinile femeilor cu hipertensiune arterială cronică. Când se dezvoltă preeclampsia suprapusă, toate complicațiile sunt amplificate; IUGR este raportată în 35% dintre sarcini, nașterea care duce la prematuritate are loc în 13% până la 54%, iar moartea fătului este rezultatul în mai puțin de 1%.

Datele din sondaje mari sugerează că sugarii născuți din mame cu hipertensiune cronică pot avea un risc cu până la 30% mai mare de malformații congenitale, în special malformații cardiace. [28] Acest risc nu este alterat semnificativ de terapia antihipertensivă. [28]

management

Tratamentul gravidei cu hipertensiune cronică este ideal înainte de concepție, pentru a stabili diagnosticul și pentru a exclude hipertensiunea secundară.

Preconcepția este, de asemenea, momentul potrivit pentru a discuta riscurile de hipertensiune arterială în sarcină: o probabilitate mare de un rezultat favorabil, în ciuda riscurilor de preeclamp sia suprapusă (25%) și complicații fetale. Respectarea programelor este esențială, deoarece vizitele frecvente cresc probabilitatea de a detecta preeclampsia și alte complicații înainte ca acestea să devină în pericol viața. În mod similar, se recomandă monitorizarea TA la domiciliu de către pacientă, în special în a doua jumătate a sarcinii. Trebuie abordată utilizarea medicamentelor cu efecte nocive fetale, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) , blocanții receptorilor de angiotensină II (ARA) și inhibitorii direcți ai reninei (vezi secțiunea „Medicamente"). În cele din urmă, în condiții complicate precum transplantul de rinichi sau diabetul zaharat (DZ) cu boală renală, o echipă multidisciplinară formată din obstetricieni și medici interniști familiarizați cu îngrijirea femeilor însărcinate poate optimiza șansele unui rezultat de succes. [29] Înainte de concepție, recomandăm și modificarea anumitor factori de risc; de exemplu, femeile cu obezitate prezintă un risc mai mare de hipertensiune gestațională , iar femeile subponderale (indicele de masă corporală sub 18,5 kg/m ^{2}) prezintă un risc mai mare de travaliu prematur. [30]

Management nonfarmacologic

Abordarea hipertensiunii arteriale la pacienta gravidă reprezintă o abatere de la ghidurile acceptate pentru persoanele hipertensive neînsarcinate. Pacienții nu sunt sfătuiți să facă exerciții fizice intens din cauza îngrijorării că efortul fizic extrem poate scădea fluxul sanguin uteroplacentar și este asociat cu o rată mai mare de preeclampsie. [31] Deși acest lucru nu a fost studiat pe larg, un studiu clinic a arătat că exercițiile aerobe de trei ori pe săptămână pot reduce riscul de a dezvolta hipertensiune arterială și pot preveni creșterea excesivă în greutate [32] în timpul sarcinii. Mersul cu intensitate moderată probabil că nu afectează fluxul placentar, [33] totusi exercitiile fizice intense raman contraindicate in sarcina. [34] De remarcat, femeile care lucrează în afara casei au atât TA mai mare, cât și un risc crescut de preeclampsie în comparație cu cele care raportează că nu lucrează. [35] Scăderea orelor de muncă și mai multă odihnă pot, teoretic , să crească fluxul sanguin placentar și să scadă TA.

Creșterea excesivă în greutate (de 36 de kg sau mai mult) a fost asociată cu un risc crescut de boli hipertensive de sarcină în toate subgrupurile de rasă/etnie sau indicele de masă corporală (IMC) inițial. [36] Cu toate acestea, scăderea excesivă în greutate în timpul sarcinii nu este recomandabilă, chiar și la femeile obeze, deoarece poate promite creșterea fătului și crește riscul de apariție a sugarilor de vârstă gestațională mică. [37] Prin urmare, este recomandabil ca femeile să-și limiteze creșterea în greutate în timpul sarcinii conform recomandării Institutului de Medicină (IOM) din 2009, deoarece în prezent nu există o strategie dovedită de limitare a creșterii în greutate care să îmbunătățească rezultatele sarcinii. [38,39] OIM recomandă o creștere în greutate de 1 lb pe săptămână (în al doilea și al treilea trimestru) pentru femeile cu un IMC normal sau subponderal înainte de sarcină. Această creștere în greutate este limitată la 0,6 lb pe săptămână la femeile cu un IMC înainte de sarcină de 25 până la 29,9 kg/m ^{2} și la 0,5 lb pe săptămână la cele cu un IMC de 30 kg/m ^{2} sau mai sus. [40]

Restricția semnificativă de sare nu este recomandată în timpul sarcinii. [6] din cauza îngrijorărilor că expansiunea normală, fiziologică a volumului plasmatic nu ar avea loc. Cu toate acestea, este rezonabil ca femeile care aderă la o dietă cu conținut scăzut de sodiu înainte de - concepție să își continue obiceiurile alimentare. [41]

Ținte pentru tratamentul tensiunii arteriale

La adulții care nu sunt gravide, controlul TA scade incidența pe termen lung a bolilor cardiovasculare (CV) și a mortalității . Cu toate acestea, în timpul celor 9 luni de sarcină, este puțin probabil ca hipertensiunea arterială ușoară (stadiul 1) netratată să conducă la

rezultatele adverse și medicamentele antihipertensive, în acest cadru, sunt utilizate în primul rând pentru a proteja mama de evenimente cardiovasculare acute sau cerebrovasculare.

În ceea ce privește prevenirea preeclampsiei, există, din păcate, puține dovezi că tratamentul hipertensiunii ușoare până la moderate la începutul sarcinii reduce incidența preeclampsiei suprapuse, [42,43.] naștere prematură, [44] sau nou-născuți mici pentru vârsta gestațională. [42,45] Un beneficiu major al utilizării medicamentelor BP în toate sarcinile hipertensive este reducerea incidenței hipertensiunii severe [42,46] și posibil să scadă riscul pentru alte complicații fetale sau materne. [47] La femeile care dezvoltă în cele din urmă preeclampsie, riscul de evenimente cerebrovasculare crește brusc odată cu hipertensiunea arterială severă. [48]

Există un consens larg în rândul ghidurilor naționale și internaționale pentru a trata orice TA de 160/110 sau mai mare mm Hg. [1,6,49-53] ACOG [6] și American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) [49] recomandă inițierea tratamentului pentru hipertensiune arterială când TA 160/105 sau mai mare mm Hg (dacă se atinge oricare dintre valori). Societatea Obstetricienilor și Ginecologilor din Canada [50] are același prag sistolic în liniile directoare, dar tolerează o DBP de până la 110 mm Hg înainte de inițierea terapiei. AHA/ASA sugerează în continuare luarea în considerare a terapiei farmacologice pentru TA 150 până la 159/100 până la 109 mm Hg pentru a preveni agravarea hipertensiunii arteriale și accidente vasculare cerebrale. [49] Aceste cifre sunt aliniate cu țintele stabilite de European [51] și britanic [52] linii directoare. Cu toate acestea, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) [51] merge chiar mai departe pentru a recomanda tratamentul TA 140/90 mm Hg sau mai mare la femeile *cu leziuni de organ,* simptome sau hipertensiune gestațională suprapusă hipertensiunii cronice.

Pentru femeile *fără afectare a organelor terminale,* ghidurile actuale variază, cu recomandări pentru inițierea tratamentului pentru pragurile TA variind de la 140/90 la 160/110 mm Hg sau mai mari. [50,51] Recomandări rezumate în conformitate cu cele ale Grupului de lucru privind hipertensiunea arterială în sarcină în 2000 din Programul național de educație pentru hipertensiune arterială (NHBEP) [1] sfătuind atunci când TA maternă atinge niveluri de 150/90 până la 100 mm Hg sau mai mare, tratamentul trebuie inițiat pentru a evita afectarea vasculară hipertensivă. Deoarece TA scade în mod normal la începutul sarcinii , chiar și la femeile cu hipertensiune cronică, dacă *nu există leziuni de organ cunoscute,* medicii pot lua în considerare întreruperea medicamentelor antihipertensive și monitorizarea TA la cele cu hipertensiune arterială în stadiul 1. Terapia poate fi apoi reluată la o TA de 145 până la 150/90 până la 100 mm Hg, indiferent de tipul de hipertensiune. [53] Agenții antihipertensivi administrați oral trebuie utilizați în doze standard în timpul sarcinii, așa cum se discută mai târziu în acest capitol. Scăderea acută a tensiunii arteriale nu este recomandată, deoarece aceasta poate duce la scăderi ale perfuziei uteropla centale. [45,54]

Un studiu clinic de amploare recent, Controlul hipertensiunii în timpul sarcinii Studiul (CHIPS), a abordat obiectivele de tratament pentru BP la 987 de gravide cu hipertensiune în timpul sarcinii. [46] Majoritatea participanților aveau hipertensiune arterială preexistentă, dar studiul a inclus și femei cu hipertensiune gestațională neproteinurică. Acest studiu a demonstrat că femeile tratate cu ținte de tensiune arterială scăzută (130 până la 140/85 mm Hg) au avut mai puține episoade de hipertensiune arterială severă. Foarte important, nu au existat efecte adverse fetale în grupul țintă al tensiunii arteriale mai scăzute, provocând îngrijorarea anterioară că scăderea tensiunii arteriale la „normal" ar putea fi asociată cu creșterea fetală redusă. [55] Incidența preeclampsiei a fost similară la femeile tratate cu control standard, mai puțin strâns (TAD țintă, 100 mm Hg) sau control strâns (DBP țintă, 85 mm Hg).

ACOG recomandă ajustarea terapiei pentru a menține TA în intervalul 120 până la 160/80 până la 105 mm Hg în timpul sarcinii. [6] Intervalul țintă este mai restrâns în Canadian [50] ghiduri și este împărțit în continuare în 130 până la 155/80 până la 105 mm Hg pentru femeile cu hipertensiune arterială cronică fără comorbidități și mai puțin de 140/90 dacă sunt prezente comorbidități.

Managementul farmacologic

Multe femei cu hipertensiune arterială cronică în timpul sarcinii au hipertensiune în stadiul 1, iar dacă, așa cum era de așteptat, TA scade sub 130 până la 140/90 mm Hg până la sfârșitul primului trimestru, este posibilă reducerea dozelor sau întreruperea medicamentelor antihipertensive. Atunci când este necesar un tratament farmacologic pentru a controla TA, opțiunile pentru antihipertensive sunt limitate de datele de siguranță ale acestora în sarcină. Clasificarea medicamentelor în timpul sarcinii de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) desemnează majoritatea medicamentelor antihipertensive ca categoria C, afirmând că medicamentul trebuie administrat numai dacă beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt. Această categorie nu poate fi interpretată ca „fără risc" și este atât de largă încât să excludă utilitatea ei în practica clinică. Cele mai recente dovezi care evaluează riscurile și beneficiile pentru medicamentele pentru tratarea hipertensiunii în timpul sarcinii sunt revizuite mai târziu și în Tabelul 39.1 . Aceste medicamente au cea mai lungă istorie de utilizare în condiții de siguranță în timpul sarcinii, deși unele sunt rareori utilizate la populația care nu este gravidă, din cauza efectelor secundare sau a programelor de dozare incomode. ACOG recomandă labetalol, nifedipină sau metildopa ca terapie de primă linie. [6]

Agoniști adrenergici centrali

Metildopa continuă să fie utilizată pe scară largă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii; s-a dovedit a fi neteratogenă pe parcursul unui istoric de utilizare de 40 de ani și nu are efecte adverse cunoscute uteroplacentare sau fetale. Greutatea la naștere și dezvoltarea în primul an sunt similare la copiii expuși *in utero* la metildopa în comparație cu placebo, la fel ca și dezvoltarea neurocognitivă până la vârsta de 7 ani. În studii, metildopa s-a comparat favorabil cu agenții placebo în ceea ce privește scăderea apariției hipertensiunii arteriale severe, în timpul sarcinii, precum și în cazul internărilor în spital. [44,47] Analiza post-hoc recentă din studiul CHIPS sugerează că metildopa poate fi asociată cu o naștere mai puțin prematură, hipertensiune arterială severă și pierdere perinatală sau îngrijire neonatală de nivel înalt pentru mai mult de 48 de ore, în comparație cu labetalolul. [56] Studiile anterioare care comparau metildopa cu labetalolul nu au reușit să dezvăluie un avantaj clar al rezultatelor pentru oricare dintre terapii.

Efectele adverse ale metildopei sunt în primul rând ca rezultat al acțiunii sale asupra trunchiului cerebral și includ scăderea vigilenței mentale, somnolență, tulburări de somn și scăderea salivației . Poate provoca creșterea enzimelor hepatice în 5%, cu hepatită sau necroză hepatică rar raportată și a fost asociată cu pozitivitatea Coombs, cu (sau mai frecvent fără) anemie hemolitică asociată.

Clonidina este un alt agonist alfa-2 adrenergic comparabil cu metildopa în ceea ce privește siguranța și eficacitatea; Un motiv de îngrijorare este o hipertensiune arterială tranzitorie raportată și un exces de tulburări de somn la sugarii expuși fără sechele la vârsta de 1 an. [57] Clonidina trebuie evitată la începutul sarcinii din cauza suspiciunii de embriopatie; nu există nicio justificare pentru utilizarea sa în detrimentul metildopei, având în vedere siguranța dovedită a acesteia din urmă. Există potențialul de hipertensiune arterială de rebound atunci când clonidina este întreruptă brusc, deci este rezervată persoanelor care dezvoltă erupții cutanate sau disfuncție hepatică cu metildopa.

Blocante ale receptorilor beta-adrenergici

Beta-blocantele au fost studiate pe larg în timpul sarcinii și niciunul nu a fost asociat cu teratogenitate. Atenololul într-un studiu foarte mic a dus la o restricție semnificativă clinic a creșterii fetale în comparație cu placebo. [58] Beta-blocarea parenterală a fost asociată cu bradicardia neonatală care rareori a necesitat intervenție. [59] Asigurarea este derivată dintr-un studiu de urmărire de 1 an, [60] care a arătat o dezvoltare normală a sugarilor expuși la beta-blocante *in utero.*

Rezultatele materne se îmbunătățesc cu utilizarea beta-blocantelor, care controlează TA maternă și scade atât incidența hipertensiunii arteriale severe, cât și rata de internare la spital.

TABLE 39.1 Drugs[a] for Chronic Hypertension in Pregnancy[b]

DRUG (FDA RISK)[c]	DOSE	CONCERNS OR COMMENTS
Preferred Agent		
Methyldopa (B)	0.5-3 g/day in 2-3 divided doses	Drug of choice according to NHBEP working group; safety after first trimester well documented, including 7-year follow-up of offspring.
Second-Line Agents[d]		
Labetalol (C)	200-1200 mg/day in 2-3 divided doses	May be associated with fetal growth restriction and neonatal bradycardia.
Nifedipine (C)	30-90 mg/day of a slow-release preparation	
Hydralazine (C)	50-300 mg/day in 2-4 divided doses	Few controlled trials, but long experience with few adverse events documented; useful only in combination with sympatholytic agent. May cause neonatal thrombocytopenia.
β-Receptor blockers (C)	Depends on specific agent	May cause fetal bradycardia; this effect may be less for agents with partial agonist activity. May impair fetal response to hypoxic stress; possible risk for lower birth weight when started in first or second trimester (especially atenolol).
Hydrochlorothiazide (C)	25 mg/day	May cause volume depletion and electrolyte disorders. May be useful in combination with methyldopa and vasodilator to mitigate compensatory fluid retention.
Contraindicated		
ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists (D)[e]		Leads to fetal loss in animals; human use in second and third trimester associated with fetopathy, oligohydramnios, growth restriction, and neonatal anuric renal failure, which may be fatal.

[a]No antihypertensive has been proven safe for use during the first trimester.
[b]Drug therapy indicated for uncomplicated chronic hypertension when diastolic blood pressure ≥100 mm Hg (using Korotkoff V phase for diastolic measurement). Treatment at lower levels may be indicated for patients with diabetes mellitus, renal disease, or target organ damage.
[c]United States Food and Drug Administration classification.
[d]Some agents are omitted (e.g., clonidine, alpha blockers) as a result of limited data on use for chronic hypertension in pregnancy.
[e]Authors would classify in category X during second and third trimeesters.
ACE, Angiotensin-converting enzyme; *AT1,* angiotensin I; *FDA,* United States Food and Drug Administration; *NHBEP,* National High Blood Pressure Education Program.

înainte de livrare. Beta-blocantele au fost comparate cu metildopa și s-au găsit echivalente cu aceasta în 13 studii. [61] Efectele adverse care rezultă din beta-blocare includ oboseală, letargie, intoleranță la efort, tulburări de somn și bronhoconstricție.

Labetalolul, un beta-blocant neselectiv cu proprietăți de blocare a receptorilor alfa 1 vascular, a câștigat o largă acceptare în timpul sarcinii și este la fel de sigur și eficient ca metildopa. [61] Labetalolul nu scade fluxul sanguin uterin [62] dar a fost asociat cu restricția creșterii fetale într-un studiu controlat cu placebo. [63] Este utilizat parenteral pentru a trata hipertensiunea severă și a fost asociat cu o incidență mai scăzută a hipotensiunii materne și alte reacții adverse în comparație cu hidralazina. [64] Medicii care prescriu trebuie să fie conștienți de asocierea rară, dar potențial periculoasă, cu leziunile hepatice. [65]

Blocante alfa-adrenergice

Blocanții alfa-adrenergici sunt indicați în timpul sarcinii în tratamentul feocromocitomului. [21] Au fost utilizate atât prazosin, cât și fenoxibenzamină, împreună cu beta -blocante ca agenți adjuvanti numai dacă s-a obținut suficient alfa-blocare. Există experiență limitată cu acești agenți în timpul sarcinii.

Blocante ale canalelor de calciu

Blocanții canalelor de calciu (CCB) au fost utilizați pentru a trata hipertensiunea cronică, preeclampsia ușoară care se prezintă la sfârșitul gestației și hipertensiunea severă asociată cu preeclampsie . Nifedipină și verapamil administrate oral nu par să prezinte risc teratogen pentru fetușii expuși în primul trimestru. Deși numărul pacienților tratați este mic, aceste date sunt liniștitoare, deoarece femeile cu hipertensiune arterială asociată cu boală de rinichi sau transplant pot fi dificil de gestionat în timpul sarcinii fără BCC. Efectele secundare materne includ tahicardie, palpitații, edem periferic și dureri de cap (care tind să se rezolve după câteva doze). [66]

Nifedipina cu acțiune prelungită este utilizată în mod obișnuit în timpul sarcinii fără a provoca o scădere detectabilă a fluxului sanguin uterin, [67] și este considerat a fi un agent sigur de primă linie în tratarea hipertensiunii severe. [5] *Nifedipina cu acțiune scurtă* a fost retras de pe piață în mai multe țări și nu este recomandat la pacienții în vârstă din cauza asocierii sale cu o incidență crescută a infarctului miocardic și a decesului la pacienții hipertensivi (negravide) cu boală coronariană. În timpul sarcinii, nifedipina cu acțiune scurtă continuă să fie utilizată de unii, [68,69] deși a fost asociată cu hipotensiune arterială maternă [70] si suferinta fetala. [71] Preferința noastră este să folosim preparate cu acțiune prelungită; debutul acțiunii este similar cu preparatele cu acțiune scurtă.

Există mai multe rapoarte care documentează siguranța altor blocante ale canalelor de calciu [72] inclusiv: amlodipină, [73,74] nica-rdipină, [75,76] isradipină, [77-79] felodipină, [80] diltiazem, [81,82] și verapamil. [83]

Diuretice

Deși diureticele sunt utilizate pe scară largă în tratamentul - hipertensivelor care nu sunt gravide, obstetricienii sunt reticenți de a utiliza diuretice din cauza îngrijorării că acestea vor interfera cu creșterea volumului fiziologic al sarcinii normale. De interes, o meta-analiză din 1985 a studiilor care au implicat mai mult de 7000 de subiecți a sugerat că diureticele au prevenit preeclampsia și nu au fost asociate cu efecte adverse. [84] Deși se poate aștepta că contracția volumului va limita creșterea fetală, datele privind rezultatele nu susțin aceste preocupări. Diureticele sunt prescrise în mod obișnuit în hipertensiunea esențială înainte de concepție și, având în vedere siguranța lor aparentă, NHBEP a concluzionat că pot fi continuate prin gestație sau utilizate în asociere cu alți agenți. [85] Utilizarea *furosemidului diuretic de ansă* în perioada postpartum la femeile cu preeclampsie a fost raportată a fi benefică pentru controlul tensiunii arteriale în timpul spitalizării [86] și posibil chiar și după externare. [87] Sunt necesare mai multe studii și sunt în curs [88] pentru a determina rolul diureticelor de ansă în tratamentul hipertensiunii postpartum la femeile cu preeclampsie.

Hidroclorotiazida poate fi utilizată pe tot parcursul sarcinii în doze mici (12,5 până la 25 mg/zi), pentru a minimiza efectele secundare ale toleranței afectate la glucoză și hipokaliemiei. [59] *Triamterenul și amilorida* nu sunt teratogene, pe baza unui număr mic de raportări de caz. [59] *Spironolactona* nu este recomandată deoarece

de efecte antiandrogenice în timpul dezvoltării fetale la modelele animale, dar nu pare să provoace rezultate adverse în cohortele mici de oameni. [89] Nu recomandăm utilizarea lui în timpul sarcinii și, pe baza datelor limitate, dacă este necesar un diuretic economisitor de potasiu, se recomandă amilorida.

Vasodilatatoare directe

Hidralazina este eficientă pe cale orală, intramusculară sau intravenoasă (IV). Efectele adverse sunt în principal cele asociate cu vasodilatația și activarea sistemului nervos simpatic și includ dureri de cap, greață, înroșire și palpitații. În cazuri rare, utilizarea cronică poate duce la o polineuropatie sau la un sindrom lupus indus de medicamente (de obicei cu doze mari). Hidralazina a fost utilizată în toate trimestrele de sarcină și nu a fost asociată cu teratogenitate, deși au fost raportate trombocitopenie și lupus neonatal. Alte efecte adverse asociate cu hidralazina includ o scădere a fluxului sanguin uterin [62] și un risc crescut de hipotensiune arterială severă prelungită. [90] În hipertensiunea arterială acută severă în timpul sarcinii, hidralazina IV este utilă pentru controlul rapid al TA , dar a fost asociată cu mai multe evenimente adverse în comparație cu labetalolul IV sau nifedipina orală, [64] inclusiv hipotensiune arterială maternă, operație cezariană, abrupție placentară, scoruri Apgar mai mici de 7 și oligurie. În plus, efectele secundare ale hidralazinei (dureri de cap, greață și vărsături) imită simptomele de deteriorare a preeclampsiei.

Hidralazina orală a fost utilizată pentru hipertensiunea cronică în al doilea și al treilea trimestru, dar a fost înlocuită în mare măsură de medicamente cu profiluri de efecte secundare mai favorabile. [66]

Nitroprusiatul este rar utilizat în sarcină; utilizarea sa este limitată la cazurile de hipertensiune arterială refractară care pune viața în pericol, asociată cu insuficiență cardiacă. Efectele adverse includ vasodilatația și sincopa la femeile preeclamptice cu depleție de volum. Riscul de intoxicație fetală cu cianură este necunoscut, dar este o îngrijorare. Având în vedere disponibilitatea unor medicamente mai sigure, acest medicament este considerat o ultimă soluție.

Dinitratul de izosorbid a fost investigat în două studii mici la femei cu hipertensiune gestațională și preeclampsie. [91,92] S-a constatat că scade TA, menținând în același timp perfuzia cerebrală, scăzând astfel riscul de ischemie și infarct.

Blocante ale receptorilor serotoninei $_2$

Deși nu este aprobat de FDA în Statele Unite, *Ketanserina* este un medicament care blochează selectiv receptorii serotoninei $_2$ care scade TA sistolice și diastolică la pacientele neînsarcinate cu hipertensiune arterială acută sau cronică. S-a descoperit că ketanserina nu este teratogenă la animale și la oameni și a fost studiată în principal în Australia și Africa de Sud în studii mici pe femei gravide. Aceste studii sugerează că poate fi sigur și util în tratamentul hipertensiunii cronice în sarcină, preeclampsie și sindromul HELLP. [93] Cu toate acestea, Ketanserina nu controlează BP la fel de bine ca hidralazina la femeile cu hipertensiune arterială severă în timpul sarcinii și nu este considerată un medicament de elecție în acest context clinic. [94]

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei

Inhibitorii ECA și BRA sunt contraindicați în al doilea sau al treilea trimestru din cauza toxicității asociate cu perfuzia redusă la rinichii fetali; utilizarea lor este asociată cu o fetopatie similară cu cea observată în sindromul Potter (adică, agenezia renală bilaterală), incluzând disgeneza renală, oligohydramnios ca urmare a oliguriei fetale, hipoplaziei calvariale și pulmonare, IUGR și insuficiența renală anurică neonatală, ducând la moartea fătului. Utilizarea ARB în timpul sarcinii a fost, de asemenea, asociată cu decesul fetal.

Utilizarea și expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru este controversată pentru mulți medici și necesită consiliere înainte de - sarcină cu privire la riscurile și beneficiile acestui tratament.

până în primul trimestru, precum și nevoia de vigilență în oprirea inhibitorilor ECA înainte de al doilea trimestru.

În 2006, un raport a legat expunerea în primul trimestru la inhibitorii ECA cu o incidență mai mare a malformațiilor CV și ale sistemului nervos central. [95] De atunci, au apărut și alte rapoarte, inclusiv o meta-analiză, care descriu o creștere a malformațiilor cardiace la fetușii expuși la *toate* clasele de medicamente antihipertensive. [96-98] Ca atare, dovezile actuale nu sugerează că inhibitorii ECA în primul trimestru sunt asociați cu un risc mai mare de malformații fetale decât orice alte antihipertensive, iar femeile la care inhibitorii ECA prezintă un beneficiu distinct (de exemplu, nefropatia diabetică) ar trebui să fie sfătuite înainte de sarcină cu privire la riscurile și beneficiile acestui tratament până în primul trimestru de sarcină, precum și înainte de a opri inhibitorii ECA. trimestru. Cu toate acestea, având în vedere controversa și potențialul de risc, expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru trebuie să fie consiliată și gestionată cu atenție, iar în unele cazuri în care respectarea sfaturilor poate fi nesigură, poate fi recomandabilă trecerea la medicamente alternative înainte de concepție. [99]

CARACTERISTICI CLINICE ȘI MANAGEMENTUL PREECLAMPSIEI

Preeclampsia se caracterizează prin dezvoltarea hipertensiunii în asociere cu proteinurie de nou debut, după 20 de săptămâni de gestație. Este recunoscut că nu toate femeile cu preeclampsie vor avea proteinurie; prin urmare, semne și simptome suplimentare de disfuncție de organ sunt suficiente pentru a pune diagnosticul. Aceste criterii de diagnostic nou recunoscute includ: simptome neurologice (dureri de cap, vedere anormală, stare mentală alterată etc.), edem pulmonar, leziuni hepatocelulare (niveluri ale transaminazelor serice ≥ de 2 ori normal), trombocitopenie (<100.000 trombocite/mm ^{3}) și insuficiență renală (cre atining > 1L sau dublare/dublare). Edemul a fost abandonat ca marker al preeclampsiei, deoarece este prezent la multe gravide normale și lipsit de specificitate. Preeclampsia nonproteinurică este asociată cu rezultate mai bune decât preeclampsia pro teinurică, dar cu rezultate mai rele decât hipertensiunea gestațională. [100]

Cele mai recente linii directoare ACOG [6] și Societatea Internațională pentru Studiul Hipertensiunii în timpul sarcinii (ISSHP) [101] liniile directoare au stabilit 300 mg de proteină urinară într-o colecție de 24 de ore sau un raport proteină urinară/creatinină de 0,3 într-o probă spot ca valoare limită pentru a diagnostica proteinuria. Deși raporturile dintre proteine și creatinine determinate pe urine spot sunt considerate a fi adecvate pentru cuantificarea proteinuriei, [102,103] unii obstetricieni rămân reticenți în a abandona recoltarea de urină de 24 de ore . Proteinuria trebuie cuantificată la toți pacienții suspectați de preeclampsie. Dacă testele cantitative nu sunt disponibile, atunci cel puțin 1+ proteinurie la testarea cu rijă este considerată suficientă pentru un diagnostic.

Recentul ACOG a recomandat ca termenul de preeclampsie „ușoară” să fie abandonat, deoarece preeclampsia poate duce întotdeauna la o deteriorare rapidă a stării clinice. Toate femeile cu preeclampsie trebuie evaluate continuu pentru semne de caracteristici severe ale preeclampsiei. Aceste caracteristici severe includ semnele/simptomele enumerate mai sus în plus față de TA 160/110 sau mai mare mm Hg (măsurată de cel puțin două ori în decurs de 4 ore). [6] Sindromul HELLP este considerat a fi o manifestare a preeclampsiei severe. [6.104] Nu s-a demonstrat că amploarea proteinuriei se corelează cu rezultatele adverse materne sau perinatale și, prin urmare, probabil că nu este un indicator de încredere al severității preeclampsiei. [105]

Factori de risc pentru preeclampsie

Femeile cu risc crescut de preeclampsie includ cele cu hipertensiune cronică, în special forme secundare de hipertensiune (hipertensiune renovasculară, feocromocitom,

CASETA 39.1 Factori de risc pentru preeclampsie

- Nuliparitatea
- Gestație multiplă
- Istoric familial de preeclampsie
- Hipertensiune arterială cronică
- Diabet
- Boala renală
- Istoric de preeclampsie, mai ales dacă este precoce (înainte de 34 de săptămâni) într-o sarcină anterioară
- Antecedente de sindrom HELLP în sarcina anterioară
- Obezitatea
- Aluniță hidatiformă

HELLP, hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocite scăzute.

aldosteronism primar), preeclampsie precoce (înainte de 34 de săptămâni de gestație) într-o sarcină anterioară, diabet zaharat (DZ), obezitate, boală colagen-vasculară, boală cronică de rinichi, o sarcină multifetală și femei care sunt ele însele produsul unei sarcini complicate de preeclampsie (Caseta 39.1). Testele recomandate pentru a discrimina preeclampsia de hipertensiunea cronică sau gestațională mai târziu în timpul sarcinii includ hematocritul/hemoglobina, numărul de trombocite, creatinina serică și acidul uric și testele funcției hepatice. Dacă pro teinuria calitativă este documentată, atunci trebuie efectuată cuantificarea proteinelor. Recomandăm obținerea unei evaluări de laborator inițiale la începutul gestației la femeile cu oricare dintre acești factori de risc.

Predicția preeclampsiei

Există o literatură extinsă care evaluează diferite semne clinice sau teste de laborator pentru a prezice preeclampsia [106,107] ; niciunul nu este considerat încă suficient de sensibil sau specific pentru a justifica - aplicarea clinică pe scară largă. Dereglarea factorilor angiogeni a fost raportată în sarcinile afectate de preeclampsie, adesea înainte ca semnele și simptomele clinice să apară. Există dovezi convingătoare că aceștia sunt implicați în patogeneza bolii, în special în manifestările renale. [108.109] Factorii care au fost raportați includ tirozin kinaza-1 solubilă asemănătoare fms (sFlt-1), care este o formă circulantă a unui receptor pentru factorul de creștere endotelial vascular (VEGF), [110.] scăderea factorului de creștere placentară (PlGF), [110] endoglin crescut, [111-113] și factorul 1 indus de hipoxie crescut (HIF-1). [114.115] Măsurarea raportului sFlt-1/PlGF este promițătoare pentru a distinge preeclampsia de alte tulburări hipertensive și pentru a prezice rezultate adverse materne și fetale la femeile care sunt evaluate pentru preeclampsie. [112.116-119] Deși promițătoare, aceste teste de laborator nu sunt disponibile în majoritatea spitalelor în acest moment și, în ceea ce privește prezicerea clinică a probabilității de preeclampsie, utilizarea lor este una teoretică.

Fiziopatologia preeclampsiei

Fiziopatologia preeclampsiei a fost împărțită în două etape: modificări ale perfuziei placentare și manifestările ulterioare ale sindromului matern. Anomaliile încep în placenta în curs de dezvoltare, cu afectarea fluxului sanguin uteroplacentar [120] conducând la dereglarea imună, ischemie și la generarea și eliberarea de substanțe precum factori angiogenici (de exemplu, sFlt-1, endoglin), roparticule micro sincitiotrofoblaste și altele, [108.] care la atingerea circulației materne produc disfuncții endoteliale și sindromul clinic matern. [108]

Studiile asupra țesutului placentar de la femei care au dezvoltat mai târziu preeclampsie demonstrează afectarea remodelării arterelor uterine și eșecul trofoblastilor de a invada

porțiunea miometrială a arterelor spiralate. [120] Fluxul sanguin placentar este diminuat, iar ischemia placentară care urmează la începutul celui de-al doilea trimestru se crede că declanșează eliberarea factorilor derivați de placenta care cauzează tulburarea maternă multisistemică. Există o incidență crescută a preeclampsiei la femeile cu afecțiuni medicale asociate cu boli microvasculare , cum ar fi hipertensiunea arterială, DZ și boala colagen-vasculară , iar perfuzia placentară afectată poate fi punctul de plecare comun al acestei boli.

Dereglarea imună

Se crede că dereglarea imună joacă un rol în patogeneza preeclampsiei. În comparație cu sarcinile sănătoase, preeclampsia este asociată cu scăderea celulelor T CD4 $^{+}$ regulatoare circulante (Foxp3 pozitive) , creșterea activării imunității (producătoare de Il-17) a celulelor CD4 $^{+}$ T, [121.] și creșterea celulelor ucigașe ale patului placentar. [122] În preeclampsie a fost raportată hiperactivitatea sistemului complementului legată de mutațiile genelor reglatoare ale complementului. [123.124]

În plus, autoanticorpii receptorilor angiotensinei 1 au fost detectați la pacienții cu preeclampsie și sindroame placentare. [125] Rolul acestor anticorpi în fiziopatologia preeclampsiei nu a fost încă definit clar. Încercările de a induce preeclampsia la modelele animale au avut un succes mixt, iar acești anticorpi nu au fost detectați în toate cazurile umane.

Tensiunea arterială în preeclampsie

Tensiunea arterială în preeclampsie este adesea labilă și crescută din cauza inversării vasodilatației sarcinii normale și a rezistenței vasculare periferice crescute. [126] Există o inversare a ritmului circadian normal, TA fiind adesea mai mare noaptea. Aceasta este mediată, cel puțin parțial, de o creștere a activității vasoconstrictoare simpatice, care revine la normal după naștere, de obicei în câteva zile până la săptămâni. Investigațiile asupra câinilor gravizi, șobolanilor și primatelor au demonstrat că reducerea acută a perfuziei uterine are ca rezultat hipertensiune arterială maternă . După cum sa menționat, perfuzia uteroplacentară compromisă este considerată a fi de semnificație fiziopatologică în sindromul pre-eclampsie.

Tulburări metabolice în preeclampsie

Obezitatea rămâne un factor de risc important pentru preeclampsie, cu o asociere puternică pozitivă între indicele de masă corporală maternă înainte de sarcină și riscul de preeclampsie. [127.128] Dislipidemia precoce a sarcinii și DZ gestațional sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de două până la trei ori de preeclampsie . Aceste afecțiuni pot fi markeri ai disfuncției endoteliale sau pot determina creșterea stresului oxidativ în preeclampsie.

Modificări renale în preeclampsie

În preeclampsie, există o scădere modestă a filtrării glomerulare și a fracției de filtrare (aproximativ 25%). Deoarece rata de filtrare glomerulară crește în mod normal cu 35% până la 50% în timpul sarcinii, nivelul creatininei serice este de obicei încă sub limitele superioare ale normalului. Clearance-ul fracționar al acidului uric scade, adesea înainte ca boala evidentă să fie evidentă, iar un acid uric seric mai mare de 5,5 mg per dL (327 μmol /L) este un marker al preeclampsiei , probabil din cauza clearance-ului renal scăzut și a filtrării glomerulare. Excreția urinară de calciu scade și creșterea hormonului paratiroidian și scăderea 1,25 dihidroxi vitamina D au fost raportate [129.130] spre deosebire de sarcina normală, unde nivelurile de vitamina D sunt de obicei crescute ca urmare a conversiei placentare în forme active. [131] Proteinuria mai mare de 0,3 g, dar mai puțin de 3 g pe zi (dar în unele cazuri în intervalul nefrotic de >3 g/zi) este un semn distinctiv al proteinuriei.

preeclampsie. Rareori, leziunea acută a rinichilor se poate dezvolta ca urmare a necrozei acute tubulare sau, mai rar, corticală, atribuită hemoragiei obstetricale asociate hipotensiunii arteriale.

Funcția cardiacă în preeclampsie

Studiile de cateterizare a arterei pulmonare ale gravidas nulipare cu preeclampsie în al treilea trimestru arată o scădere a debitului cardiac (CO) la femeile cu preeclampsie în comparație cu martorii. [132-134] Scăderea CO pare să apară după o creștere inițială a debitului cardiac [135] care a fost raportat în mod repetat în literatură. [136-138] Rezistența vasculară periferică este de obicei crescută, iar presiunea capilară pulmonară este în intervalul normal scăzut în preeclampsie. Există afectarea funcției diastolice [139.140] cu o postsarcina semnificativ crescuta, cauzata si de vasoconstrictie crescuta si rezistenta vasculara periferica. Insuficiența cardiacă peripartum poate apărea în acest cadru, deși este de obicei o complicație a bolii cardiace preexistente.

Volumul plasmatic este crescut în sarcina normală; în preeclampsie însă, volumul plasmatic este scăzut și sistemul renină-angiotensină este suprimat. Astfel, scăderea volumului plasmatic este ca urmare a vasoconstricției și a unui compartiment intravascular „mai mic".

Sistemul nervos central

Eclampsia, definită ca convulsii în preeclampsie care nu poate fi atribuită unei alte cauze, este o complicație gravă a sistemului nervos central a sarcinii și este responsabilă pentru majoritatea deceselor materne. Convulsiile pot apărea atunci când TA este doar modest crescută. Acestea sunt adesea precedate de dureri de cap (60% până la 90%) și modificări vizuale (în aproximativ 32%), inclusiv vedere încețoșată, scotoame și orbire corticală reversibilă (rezultată din leucoencefalopatia posterioară reversibilă). [141] În aceste cazuri, scanările tomografice computerizate (CT) și rezonanță magnetică (RMN) arată anomalii extinse ale substanței albe bilaterale care sugerează edem vasogenic, fără infarct, în lobii occipital și parietal posterior ai emisferelor cerebrale. Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES) este o constatare frecventă la neuroimagistică în eclampsie. [142.143] Simptomele PRES includ dureri de cap, stare mentală alterată, hipertensiune arterială severă , tulburări de vedere și greață/vărsături. [142] De asemenea, este mai frecvent întâlnită la pacienții care sunt mai tineri, trombocitopenici sau proteinurici. [143]

Preeclampsia este asociată cu dereglarea automată a fluxului sanguin cerebral la toate nivelurile tensiunii arteriale [144] chiar și după scăderea TA sub 140 mm Hg cu medicație. [145] Din cauza auto-reglării afectate, riscul de accident vascular cerebral este crescut de îndată ce TAS ajunge la 155 până la 160 mm Hg. [48] Pe de altă parte, DBP nu a fost asociat în mod clar cu accidente vasculare cerebrale la femeile cu preeclampsie. [48] Sulfatul de magneziu intravenos este indicat pentru profilaxia convulsiilor la femeile cu eclampsie, preeclampsie severa si preeclampsie care necesita cezariana; nu este recomandat pentru tratamentul tensiunii arteriale. [6]

Prevenirea preeclampsiei

Strategiile care au fost studiate, dar care s-au dovedit a nu fi benefice includ restricția de sodiu, dietele bogate în proteine, vitaminele C și E, uleiul de pește, magneziul și medicamentele antihipertensive.

Aspirina a fost investigată pe larg pentru prevenirea preeclampsiei și, conform colaborării PARIS, are un efect protector, reducând preeclampsia cu 10% pentru cele cu risc, în special dacă este inițiată la începutul sarcinii. [146-148] Unele naționale [149] și internațional [150] recomandări, luați în considerare terapia cu aspirina începând după primul trimestru la orice femeie însărcinată cu risc crescut de preeclampsie (vezi „Factori de risc pentru

preeclampsie") · Aspirina pare cea mai eficientă dacă este luată la culcare.151

Nu s-a demonstrat că suplimentarea cu calciu peste doza alimentară recomandată reduce incidența preeclampsiei suprapuse la toate populațiile. Există dovezi din lumea în curs de dezvoltare că la femeile cu un aport scăzut de calciu alimentar, suplimentarea cu calciu de 1 gram pe zi sau mai mult poate reduce în siguranță incidența preeclampsiei. [152]

Tratamentul cu heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) a fost investigat pentru prevenirea preeclampsiei la grupurile cu risc ridicat. Studiile clinice care evaluează beneficiile anticoagulării au inclus populații de studiu eterogene (de exemplu, pacienți cu antecedente de avort spontan, trombofilie, preeclampsie, nașteri mici pentru vârsta gestațională) și au folosit criterii de evaluare compozite pentru a evalua eficacitatea, prin urmare rezultatele au fost neconcludente, deși analiza subgrupului sugerează că la femeile cu un antecedente de clampsie severă sau prematură cu LM premergătoare aspirina în doză mică este asociată cu un risc mai scăzut de preeclampsie într-o sarcină ulterioară. [153.154] Femeile cu trombofilii genetice sau dobândite, cum ar fi varianta factor V Leiden, mutația genei pro trombină G20210A și titruri crescute de anticoagulant lupus pot beneficia, de asemenea, de HBPM. [155.156] În 2014, o analiză Cochrane [157] au evaluat un eșantion comun de 1228 de femei cu antecedente de avort spontan recurent, cu sau fără trombofilie. HBPM (cu enoxaparină sau nadroparină) nu a crescut incidența născuților vii și nici nu a scăzut incidența preeclampsiei comparativ cu aspirina sau chiar cu nici un tratament. Important, tratamentul cu aspirină și HBPM a fost sigur și nu a fost asociat cu o creștere a evenimentelor hemoragice majore. În acest moment, deși dovezile din studiile clinice sunt neconcludente, există rezultate încurajatoare din serii de cazuri și studii observaționale pentru un potențial beneficiu al acestei terapii și credem că sunt necesare mai multe date din studiile clinice randomizate mai mari. [158]

Tratamentul preeclampsiei

Livrare

Una dintre cele mai dificile probleme de management în preeclampsie este momentul nașterii în cazurile în care maturitatea fetală este discutabilă . Dacă preeclampsia se prezintă la distanță de la termen (23 până la 34 de săptămâni de gestație), repausul la pat, gestionarea tensiunii arteriale și monitorizarea atentă a stărilor materne și fetale pot permite prelungirea sarcinii și îmbunătățirea rezultatelor materne și fetale. Nașterea nu trebuie amânată dacă există semne de suferință fetală sau boală maternă gravă (dureri de cap, dureri abdominale, semne ale sindromului HELLP) [159] sau în cazurile de hipertensiune arterială severă incontrolabilă. Majoritatea cazurilor de preeclamp sia se prezintă aproape de termen și pot fi gestionate cu medicamente antihipertensive, repaus la pat cu sau fără spitalizare și naștere la 37 de săptămâni sau mai mult. [160] Monitorizarea așteptată este de obicei preferată nașterii între 34 și 37 de săptămâni de gestație [161] la femeile care nu au caracteristici severe ale preeclampsiei . Nașterea este indicată la toate femeile cu preeclamp sia când vârsta gestațională este mai mare de 38 de săptămâni.

Semne ale bolii materne severe (vezi „Caracteristici clinice" secțiunea) sunt o indicație pentru naștere când vârsta gestațională este mai mare de 34 de săptămâni. Factorii fetali care pot determina nașterea includ restricția de creștere fetală, rezultatele neliniștitoare ale testelor fetale și oligohidramnios.

Sindromul HELLP este asociat cu un prognostic prost și este de obicei o indicație pentru naștere urgentă. Femeile cu afectare hepatică pot dezvolta dureri epigastrice sau în cadranul superior drept din necroză hepatocelulară, ischemie și/sau edem care întinde capsula Glisson. Sunt prezente creșteri ale enzimelor hepatice. Ruptura hepatică este o complicație rară, dar fatală, dacă nu este recunoscută precoce și tratată agresiv cu terapie de susținere și intervenție chirurgicală. Consultantul ar trebui să fie

conștient de potențiala severitate a dezvoltării durerii epigastrice, toracice sau abdominale la o femeie cu preeclampsie.

Controlul tensiunii arteriale în preeclampsie

Rolul principal al consultantului de medicină internă în îngrijirea femeilor cu preeclampsie este de a participa la deciziile privind terapia antihipertensivă. Scăderea tensiunii arteriale nu vindecă preeclampsia, dar poate permite prelungirea sarcinii, deoarece hipertensiunea arterială necontrolată este adesea o indicație pentru naștere. În a doua jumătate a sarcinii, dacă sunt detectate hipertensiune și alte caracteristici ale preeclampsiei, trebuie luată în considerare spitalizarea pentru a permite monitorizarea atentă a pacientului.

În zilele premergătoare și următoare nașterii, TA poate rămâne labilă și periculos de ridicată, crescând astfel riscul de rezultate adverse materne. [162] Agenții orali sunt în mod normal prescriși în această perioadă. Principalul motiv pentru a scădea TA la o femeie cu preeclampsie este prevenirea complicațiilor cerebrovasculare și cardiovasculare materne asociate cu TA crescută. [5,48] TA mai mare de 160/110 mm Hg necesită tratament pentru a reduce riscul de hemoragie intracerebrală și deces matern. [1] De obicei începem tratamentul înainte ca TA să atingă 150/95 mm Hg pentru a preveni dezvoltarea hipertensiunii severe. Dacă nașterea nu este anticipată imediat (în decurs de 24 până la 48 de ore), trebuie luată în considerare terapia antihipertensivă când DBP atinge 95 până la 100 mm Hg.

Femeile cu encefalopatie hipertensivă, hemoragie cerebrală sau eclampsie (convulsii) necesită tratament cu agenți par enterali pentru a scădea presiunea arterială medie (două treimi TA diastolică + o treime TA sistolică) cu 10% până la 25% în câteva minute până la ore și apoi la 160/100 mm Hg sub [1 ore sau mai puțin.] cu o țintă de 140 până la 150/90 până la 100 mm Hg. [5] Pentru controlul tensiunii arteriale atunci când livrarea este iminentă, cei trei agenți de primă linie de alegere sunt: labetalol intravenos, hidralazina intravenoasă și nifedipină orală [5] (Tabelul 39.2) . Dacă aceste medicamente nu reușesc să controleze TA, ACOG încurajează consultarea unui specialist și utilizarea unor perfuzii continue de labetalol sau nicardipină ca agenți de linia a doua. [5]

Fluid intravenos

Funcția renală în preeclampsie este de obicei bine păstrată, iar oliguria este, de obicei, o manifestare a vasoconstricției renale, mai degrabă decât deteriorarea ratei de filtrare glomerulară. Nu este recomandabil să „împingeți lichide" pentru a crește producția de urină, deoarece hidratarea agresivă a femeilor cu preeclampsie poate duce la supraîncărcare de lichide și edem pulmonar acut și, dacă se întâmplă acest lucru, furosemidul poate fi administrat în siguranță. La femeile care nu au aport oral înainte de naștere, hidratarea trebuie menținută (100 până la 150 ml/oră).

HIPERTENSIUNEA GESTAȚIONALĂ

Acest termen se referă la femeile la care tensiunea arterială crescută este detectată pentru prima dată în timpul sarcinii și nu sunt observate caracteristici de laborator sau clinice ale preeclampsiei. Orientările și textele mai vechi se refereau la aceasta ca „hipertensiune tranzitorie ". Femeile cu hipertensiune gestațională prezintă un risc crescut (până la 25%) de a dezvolta preeclampsie și trebuie urmărite îndeaproape. Tratamentul hipertensiunii arteriale este similar cu femeile cu preeclampsie sau hipertensiune arterială cronică. Diagnosticul diferențial al hipertensiunii gestaționale include hipertensiunea cronică nediagnosticată în care a avut loc vasodilatația fiziologică, rezultând o tensiune arterială mai mică în prima jumătate a sarcinii . Hipertensiunea gestațională poate fi diagnosticată cu certitudine numai dacă tensiunea arterială nu se normalizează în decurs de 3 luni postpartum.

MANAGEMENTUL POSTPARTUM AL HIPERTENSIUNII

În perioada postpartum, edemul se poate agrava din cauza administrării de lichide intravenoase în timpul nașterii. Expansiunea normală a volumului fiziologic și edemul sarcinii începe, de asemenea, să se rezolve, revenind volumul în spațiul intravascular. Hipertensiunea arterială este adesea mai gravă în primele zile postpartum, atingând vârful în a cincea zi și, în cele din urmă, se rezolvă în săptămânile postpartum. [163] Ocazional, hipertensiunea se dezvoltă pentru prima dată în perioada postpartum [164] ca urmare a unei combinații de extindere a volumului după cezariană și administrarea de lichide și utilizarea pe scară largă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene în doze mari pentru analgezia postpartum. Ocazional, poate fi necesar să se administreze doze mici de diuretice dacă edemul este debilitant. [87] Terapia antihipertensivă trebuie utilizată dacă tensiunea arterială este constant mai mare de 140/90 mm Hg. Sulfatul de magneziu IV este prescris în mod obișnuit pentru 24 de ore postpartum la femeile cu preeclampsie. Deși acest medicament poate scădea tensiunea arterială, este adesea necesar să se utilizeze medicamente antihipertensive tradiționale pentru hipertensiunea arterială persistentă. Antihipertensivele prescrise ante partum trebuie continuate în perioada postpartum în aceleași doze; poate fi necesară titrarea în sus. Toate aceste medicamente sunt sigure în timpul alăptării și, dacă sunt necesari inhibitori ECA, enalaprilul este considerat sigur în alăptare de către Asociația Americană de Pediatrie.

Dacă TA era normală înainte de concepție, atunci normalizarea este probabilă după 2 până la 8 săptămâni postpartum. Hipertensiunea arterială care persistă peste 12 săptămâni postpartum poate reprezenta hipertensiune arterială cronică nediagnosticată anterior sau secundară.

TABLE 39.2 Drugs for Urgent Control of Severe Hypertension in Pregnancy[a]

DRUG (FDA RISK)[b]	DOSE AND ROUTE	CONCERNS OR COMMENTS[c]
Labetalol (C)	20 mg IV, then 80 mg every 20-30 min, up to maximum of 300 mg; or constant infusion of 1-2 mg/min	Less risk of tachycardia and arrhythmia than with other vasodilators.
Hydralazine (C)	5 mg, IV or IM, then 5-10 mg every 20-40 min; or constant infusion of 0.5-10 mg/hour	Long experience of safety and efficacy.
Nifedipine (C)	Tablets recommended only: 10-30 mg PO	Safe to use in labor (once thought to interact with $MgSO_4$).
Relatively Contraindicated		
Nitroprusside (C)[d]	Constant infusion of 0.5-10 mcg/kg/min	Possible cyanide toxicity; agent of last resort.

[a]Indicated for acute elevation of diastolic blood pressure ≥105 mm Hg; goal is gradual reduction to 90 to 100 mm Hg.
[b]United States Food and Drug Administration classification, C, indicates that either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic, embryocidal, or other) and/or there are no controlled studies in women, or studies in women and animals are not available. Drugs should only be given if the potential benefits justify the potential risk to the fetus.
[c]Adverse effects for all agents, except as noted, may include headache flushing, nausea, and tachycardia (primarily resulting from precipitous hypotension and reflex sympathetic activation).
[d]We would classify in category D: There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits of use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
IM, Intramuscular; *IV,* intravenous; *$MgSO_4$,* magnesium sulfate; *PO,* orally.

hipertensiunea arterială, care trebuie evaluată, urmărită și tratată (după caz). [163]

Evaluarea ar trebui, de asemenea, luată în considerare postpartum pentru pacienții cu preeclampsie care au dezvoltat afecțiunea devreme (<34 săptămâni de gestație), au avut preeclampsie severă sau recurentă sau care au proteinurie persistentă. În aceste cazuri, pot fi luate în considerare boala renală, hipertensiunea secundară și trombofiliile (de exemplu, sindromul anticorpilor antifosfolipidici). De notat, testarea de laborator pentru trombofilie este de obicei amânată cu 3 luni după naștere, dacă este indicată.

Consilierea pentru sarcinile viitoare necesită luarea în considerare a diferitelor rate de recurență pentru preeclampsie, în funcție de patogeneză și de caracteristicile populației. Cu cât preeclampsia se dezvoltă mai devreme în gestație, cu atât este mai mare riscul de recidivă; înainte de săptămâna 30, ratele de recurență pot ajunge până la 40%. Dacă preeclampsia s-a dezvoltat la o femeie nulipară aproape de termen (adică, după 36 de săptămâni), riscul de recidivă este considerat a fi de aproximativ 10%. Femeile care au avut pre- eclampsie prezintă, de asemenea, un risc crescut de hipertensiune arterială în sarcinile viitoare. Pacienții care au avut sindromul HELLP au un risc ridicat de complicații obstetricale ulterioare, preeclamp sia apărând în 55%, deși rata recurenței HELLP pare a fi scăzută, la doar 6%. [159]

Bolile hipertensive ale sarcinii au fost asociate cu un risc crescut de hipertensiune arterială, diabet, boli cardiovasculare, tromboembolism și accident vascular cerebral mai târziu în viață. [165] Într-un studiu, hipertensiunea gestațională a fost asociată cu un risc relativ (RR) de 3,72 pentru hipertensiune arterială ulterioară și preeclampsie cu un RR de 3,98 pentru hipertensiune arterială ulterioară și 3,59 pentru accident vascular cerebral. [166] Preeclampsia este, de asemenea, un factor de risc pentru boala coronariană atunci când este studiată retrospectiv. [167] Aceste asociații pot servi la informarea pacienților cu privire la riscul potențial al acestora și la creșterea gradului de conștientizare a necesității de a monitoriza viitoarele tulburări de hipertensiune arterială și CV în deceniile următoare. Nu există linii directoare bazate pe dovezi pentru a determina un program rezonabil pentru urmărire și screening. Poate fi util să se efectueze screening-ul factorilor de risc cardiovascular (măsurarea tensiunii arteriale, glicemia a jeun, greutatea, profilul lipidic) în anul următor sarcinii, deoarece anomaliile pot începe să fie detectate chiar și atât de devreme. [168]

MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE SI LACTATIE

În general, medicamentele care se leagă de proteinele plasmatice nu sunt transferate în laptele matern. Medicamentele solubile în lipide pot atinge concentrații mai mari decât medicamentele solubile în apă. Expunerea nou-născutului la metildopa, diltiazem, propranolol, enalapril, captopril și nifedipină prin alăptare este scăzută, iar aceste medicamente sunt considerate sigure în timpul alăptării. [169] Atenololul și metoprololul sunt concentrate în laptele matern, eventual la niveluri care ar putea afecta sugarul și nu sunt recomandate. Labetalolul poate fi detectat în laptele matern, dar nu a fost asociat cu evenimente adverse la sugar. [169] În cele din urmă, deși concentrația de diuretice în laptele matern este scăzută, acești agenți pot reduce producția de lapte ca urmare a contracției ușoare a volumului și pot interfera cu capacitatea de a alăpta cu succes.

REZUMAT

Tulburările hipertensive în sarcină sunt asociate cu riscuri materne și perinatale crescute, cu cele mai mari riscuri asociate cu preeclampsie eclampsie (indiferent de nivelul TA) și hipertensiune arterială severă (indiferent de tip). Este clar că pacienții cu TA mai mare de 160/110 mm Hg trebuie tratați pentru a evita catastrofele cerebrovasculare la mamă. Beneficiile și riscurile tratării unor niveluri mai scăzute de TA sunt susținute mai puțin clar, dar par a fi mai sigure decât se anticipa anterior. Nu există dovezi care să mențină

scăderea tensiunii arteriale în timpul sarcinii (adică, 120/80 mm Hg) previne preeclampsia la femeile cu hipertensiune arterială preexistentă , deși ținte mai mici par sigure pentru făt și pot preveni creșterea tensiunii arteriale și spitalizarea mamei. Recomandăm tratamentul atunci când TA este de 140 până la 150/90 mm Hg sau mai mare cu labetalol oral, nifedipină sau metildopa ca agenți de primă linie. Hipertensiunea arterială severă care depășește 160/110 mm Hg poate duce la accident vascular cerebral sau eclampsie maternă. Când livrarea este iminentă, se utilizează terapia parenterală cu labetalol intravenos, hidralazină și/sau nifedipină orală. Femeile cu risc crescut de preeclampsie pot fi tratate cu terapie cu doze mici de aspirină la începutul sarcinii. Femeile pot rămâne hipertensive postpartum și necesită monitorizare și adesea tratament timp de 2 până la 8 săptămâni, iar hipertensiunea gestațională și preeclampsia sunt acum recunoscute de Asociația Americană a Inimii ca factori de risc pentru viitoarele boli CV.

Referințe

1. Raportul Grupului de lucru al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială privind hipertensiunea arterială în timpul sarcinii. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-S22.
2. Sibai BM. Medicamente antihipertensive în timpul sarcinii. *Semin Perinatol.* 2001;25:159-164.
3. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Tulburări hipertensive și accident vascular cerebral legat de sarcină: frecvență, tendințe, factori de risc și rezultate. *Obstet Gynecol.* 2015;125:124-131.
4. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ și colab. Supravegherea mortalității legate de sarcină—Statele Unite, 1991–1999. *Suma de supraveghere MMWR.* 2003;52:1-8.
5. Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG). Avizul Comitetului nr. 652: utilizarea sulfatului de magneziu în obstetrică. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e52-e53.
6. Hipertensiune arterială în sarcină. Raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) privind hipertensiunea în timpul sarcinii. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-1131.
7. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Ratele de pre-eclampsie în Statele Unite, 1980-2010: analiză vârstă-perioadă-cohortă. *BMJ.* 2013;347:f6564.
8. Ghulmiyyah L, Sibai B. Mortalitatea maternă prin preeclampsie/eclampsie. *Semin Perinatol.* 2012;36:56-59.
9. Roberts CL, Ford JB, Algert CS, et al. Tendințele populației în hipertensiunea arterială și pre-eclampsie în sarcină: un studiu comparativ internațional. *BMJ Open.* 2011;1:e000101.
10. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalența, tendințele și rezultatele hipertensiunii cronice: un eșantion la nivel național de admiteri la naștere. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:134.e131-e138.
11. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risc de pre-eclampsie în primele sarcini și ulterioare: studiu de cohortă prospectiv. *BMJ.* 2009;338:b2255.
12. Duley L. Impactul global al pre-eclampsiei și eclampsiei. *Semin Perinatol.* 2009;33:130-137.
13. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Mortalitatea legată de sarcină prin preeclampsie și eclampsie. *Obstet Gynecol.* 2001;97:533-538.
14. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Morbiditatea maternă severă asociată cu tulburările hipertensive în timpul sarcinii în Statele Unite. *Hipertens Sarcina.* 2003;22:203-212.
15. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Factori de risc pentru preeclampsie, abruptio placen tae și rezultate adverse neonatale în rândul femeilor cu hipertensiune arterială cronică. Institutul Național pentru Sănătatea Copilului și Dezvoltarea Umană Rețeaua de Unități de Medicină Materno-Fetală. *N Engl J Med.* 1998;339:667-671.
16. Sibai BM. Diagnosticul, controversele și gestionarea sindromului de hemoliză, enzime hepatice crescute și număr scăzut de trombocite. *Obstet Gynecol.* 2004;103:981-991.
17. Robbins CL, Zapata LB, Farr SL, et al. Indicatori de sănătate preconcepționați de bază de stat—sistem de monitorizare a evaluării riscului de sarcină și sistem de supraveghere a factorilor de risc comportamental , 2009. *MMWR Surveill Summ.* 2014;63:1-62.
18. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalența, tendințele și rezultatele hipertensiunii cronice: un eșantion la nivel național de admiteri la naștere. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:134.e131-e138.
19. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. Istoria naturală a hipertensiunii de haină albă în timpul sarcinii. *BJOG.* 2005;112:601-606.
20. Brown MA, Robinson A, Jones M. Efectul hainei albe în sarcina hipertensivă: mult zgomot pentru nimic? *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:474-480.
21. Malha L, August P. Hipertensiunea secundară în sarcină. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17:53.
22. Vanek M, Sheiner E, Levy A, Mazor M. Hipertensiunea cronică și riscul de rezultat advers al sarcinii după preeclampsie suprapusă. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;86:7-11.
23. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Complicații materne la femeile cu hipertensiune cronică: un studiu de cohortă bazat pe populație. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:419-424.
24. Dai X, Diamond JA. Hemoragia intracerebrală: o complicație care pune viața în pericol a hipertensiunii în timpul sarcinii. *J Clin Hypertens (Greenwich, Connecticut).* 2007;9:897-900.
25. Jones DC, Hayslett JP. Rezultatul sarcinii la femeile cu insuficiență renală moderată sau severă. *N Engl J Med.* 1996;335:226-232.
26. Kendrick J, Sharma S, Holmen J, Palit S, Nuccio E, Chochol M. Kidney disease and mater nal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Rinichi Dis.* 2015;66:55-59.
27. Maynard SE, Thadhani R. Sarcina și rinichiul. *JASN.* 2009;20:14-22.
28. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, et al. Hipertensiunea cronică în sarcină și riscul de malformații congenitale: un studiu de cohortă. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:337. e331-e314.
29. Podymow T, August P. Sarcina și probleme de gen la pacientul cu transplant renal. În: MW, ed. *Managementul medical al transplantului de rinichi* . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:238-243.
30. Shin D, Song WO. Indicele de masă corporală înainte de sarcină este un factor de risc independent pentru hipertensiunea gestațională, diabetul gestațional, travaliul prematur și sugarii mici și mari pentru vârsta gestațională. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1679-1686.
31. Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M. Studiu bazat pe populație asupra factorilor de risc ocupațional pentru preeclampsie și hipertensiune gestațională. *Scan J Work Environ Health.* 2007;33:304-317.
32. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, et al. Exercițiile fizice în timpul sarcinii protejează împotriva hipertensiunii și macrosomiei. studiu clinic randomizat. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:649.e1-e8.

33. de Oliveria Melo AS, Silva JL, Tavares JS, Barros VO, Leite DF, Amorim MM. Efectul unui program de exerciții fizice în timpul sarcinii asupra fluxului sanguin uteroplacentar și fetal și asupra creșterii fetale: un studiu controlat randomizat. *Obstet Gynecol.* 2012;120:302-310.
34. Szymanski LM, Satin AJ. Exerciții fizice intense în timpul sarcinii: există o limită? *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:179.e171-e176.
35. Higgins JR, Walshe JJ, Conroy RM, Darling MR. Relația dintre munca maternă, tensiunea arterială ambulatorie și hipertensiunea arterială în timpul sarcinii. *J Epidemiol Comm Sănătate.* 2002;56:389-393.
36. Masho SW, Urban P, Cha S, Ramus R. Indicele de masă corporală, creșterea în greutate și tulburările hipertensive în sarcină. *Sunt J hipertens.* 2016;29:763-771.
37. Cox Bauer CM, Bernhard KA, Greer DM, Merrill DC. Rezultatele materne și neonatale la femeile obeze care pierd în greutate în timpul sarcinii. *J Perinatol.* 2016;36:278-283.
38. Nicklas JM, Barbour LA. Optimizarea greutății pentru sănătatea mamei și a sugarului - sustenabilă sau prea târziu? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2015;10:227-242.
39. Kapadia MZ, Park CK, Beyene J, Giglia L, Maxwell C, McDonald SD. Putem recomanda în siguranță creșterea în greutate gestațională sub recomandările din 2009 la femeile obeze? O revizuire sistematică și meta-analiză. *Obes Rev.* 2015;16:189-206.
40. Determinarea creșterii optime în greutate. În: Rasmussen KM, Yaktine AL, eds. *Creșterea în greutate în timpul sarcinii: reexaminarea liniilor directoare* . Washington DC: Academia Națională de Științe; 2009:241-262.
41. Duley L, Henderson-Smart D. Consum redus de sare în comparație cu sarea alimentară normală, sau aport mare, în timpul sarcinii. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001687.
42. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Terapie medicamentoasă antihipertensive pentru hipertensiune ușoară până la moderată în timpul sarcinii. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD002252.
43. von Dadelszen P, Magee LA. Medicamente antihipertensive în managementul hipertensiunii gestaționale-preeclampsie. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:441-459.
44. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. O comparație între lipsa medicamentelor față de metildopa sau labetalol în hipertensiunea cronică în timpul sarcinii. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:960-966. discuție 966-967.
45. Nakhai-Pour HR, Rey E, Berard A. Întreruperea consumului de medicamente antihipertensive în timpul primului trimestru de sarcină și riscul de preeclampsie și eclampsie în rândul femeilor cu hipertensiune arterială cronică. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:180: e181-e188.
46. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Control mai puțin strâns versus controlul strict al hipertensiunii arteriale în sarcină. *N Engl J Med.* 2015;372:407-417.
47. Molvi SN, Mir S, Rana VS, Jabeen F, Malik AR. Rolul terapiei antihipertensive în hipertensiunea ușoară până la moderată indusă de sarcină: un studiu prospectiv randomizat care compară labetalolul cu alfa metildopa. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:1553-1562.
48. Martin JN, Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Accident vascular cerebral și preeclampsie și eclampsie severă: o schimbare de paradigmă care se concentrează asupra tensiunii arteriale sistolice. *Obstet Gynecol.* 2005;105:246-254.
49. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la femei: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/ American Stroke Association. *Accident vascular cerebral.* 2014;45:1545-1588.
50. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnostic, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *JOGC.* 2014;36:416-441.
51. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. Ghidurile ESC privind gestionarea bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii: Grupul de lucru pentru managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:3147-3197.
52. Sănătate NCCfWsaCs. *Hipertensiunea arterială în timpul sarcinii: managementul tulburărilor hipertensive în timpul sarcinii* . Londra: Colegiul Regal de Obstetricieni și Ginecologi; 2010.
53. Magee LA. Droguri in sarcina. Antihipertensive. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15:827-845.
54. von Dadelszen P, Magee LA. Scăderea tensiunii arteriale medii și restricția de creștere a fătului în hipertensiunea arterială de sarcină: o analiză de metaregresie actualizată. *JOGC.* 2002;24:941-945.
55. August P. Scăderea tensiunii arteriale diastolice în hipertensiunea neproteinurică în timpul sarcinii nu este dăunătoare fătului și este asociată cu frecvența redusă a hipertensiunii materne severe. *Bazat pe Evid Med.* 2015;20:141.
56. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J și colab. Labetalolul și metildopa au efecte diferite asupra rezultatului sarcinii? Analiza datelor din studiul CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study). *BJOG.* 2016;123:1143-1151.
57. Boutroy MJ, Gisonna CR, Legagneur M. Clonidine: transfer placentar și adaptare neonatală . *Early Hum Dev.* 1988;17:275-286.
58. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenololul în hipertensiunea esențială în timpul sarcinii. *BMJ.* 1990;301:587-589.
59. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Riscurile și beneficiile blocanților beta-receptorilor pentru hipertensiunea în timpul sarcinii: prezentare generală a studiilor randomizate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88:15-26.
60. Reynolds B, Butters L, Evans J, Adams T, Rubin PC. Primul an de viață după utilizarea atenololului în timpul sarcinii asociată hipertensiunii arteriale. *Arch Dis Copil.* 1984;59:1061-1063.
61. Magee LA, Duley L. Beta-blocante orale pentru hipertensiune arterială ușoară până la moderată în timpul sarcinii . *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.CD002863.
62. Baggio MR, Martins WP, Calderon AC, et al. Modificări ale parametrilor Doppler fetali și materni observate în timpul tratamentului cu hipertensiune arterială acută severă cu hidralazină sau labetalol: un studiu controlat randomizat. *Ultrasunete Med Biol.* 2011;37:53-58.
63. Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. O comparație a labetalolului plus spitalizarea versus spitalizarea singură în managementul preeclampsiei la distanță de termen. *Obstet Gynecol.* 1987;70:323-327.
64. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hidralazina pentru tratamentul hipertensiunii severe în timpul sarcinii: meta-analiză. *BMJ.* 2003;327:955-960.
65. Clark JA, Zimmerman HJ, Tanner LA. hepatotoxicitatea labetalolului. *Ann Intern Med.* 1990;113:210-213.
66. Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Terapia atât cu sulfat de magneziu, cât și cu nifedipină nu crește riscul de reacții adverse materne grave legate de magneziu la femeile cu preeclampsie. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:153-163.
67. Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, Khoury AD, Sibai BM. Efectul terapiei cu nifedipină asupra formelor de undă Doppler fetale și placentare în preeclampsie îndepărtată de termen. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1844-1848.
68. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, et al. Terapia antihipertensivă orală pentru hipertensiune severă în sarcină și postpartum: o revizuire sistematică. *BJOG.* 2014;121:1210-1218; discuție 1220.
69. Firoz T, Magee LA, Lalani S, et al. PP088. Terapie antihipertensivă orală pentru hipertensiune severă în sarcină. *Preg Hipertens.* 2012;2:288.
70. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis GK. Eficacitatea și siguranța comprimatelor de nifedipină pentru tratamentul acut al hipertensiunii arteriale severe în timpul sarcinii. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1046-1050.
71. Impey L. Hipotensiune arterială severă și suferință fetală în urma administrării sublinguale de nifedipină la o pacientă cu hipertensiune arterială severă indusă de sarcină la 33 de săptămâni. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:959-961.
72. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al. Siguranța blocanților canalelor de calciu în timpul sarcinii: un studiu prospectiv, multicentric, observațional. *Reproduct Toxicol (Elmsford, NY).* 2008;26:24-30.
73. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Managementul hipertensiunii cronice în timpul sarcinii cu furosemid, amlodipină sau aspirină: un studiu clinic pilot. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:1291-1294.
74. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY și colab. Expunerea la amlodipină în primul trimestru de sarcină și în timpul alăptării. *Hipertens Preg.* 2007;26:179-187.
75. Nij Bijvank SW, Duvekot JJ. Nicardipina pentru tratamentul hipertensiunii severe la sarcină : o revizuire a literaturii. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65:341-347.
76. Bartels PA, Hanff LM, Mathot RA, Steegers EA, Vulto AG, Visser W. Nicardipina la pacientii pre-eclamptic: transferul placentar si dispozitia in laptele matern. *BJOG.* 2007;114:230-233.
77. Fletcher H, Roberts G, Mullings A, Forrester T. Un studiu deschis care compară isradipina cu hidralazina și metil dopa în tratamentul pacienților cu pre-eclampsie severă. *J Obstet Ginecol.* 1999;19:235-238.
78. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam S. Studiu controlat randomizat de metildopa și isradipină în preeclampsie - efecte asupra hemodinamicii uteroplacentare și fetale. *J Perinat Med.* 1996;24:177-184.
79. Wide-Swensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, et al. Blocarea canalelor de calciu (isradipina) în tratamentul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii: un studiu randomizat controlat cu placebo. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:872-878.
80. Casele HL, Windley KC, Prieto JA, Gratton R, Laifer SA. Utilizarea felodipinei în timpul sarcinii. Raportarea a trei cazuri. *J Reprod Med.* 1997;42:378-381.
81. Lubbe WF. Utilizarea diltiazemului în timpul sarcinii. *NZ Med J.* 1987;100:121.
82. Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Rolul diltiazem la femeile însărcinate cu boală renală cronică. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12:408-412.
83. Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A, Davey DA. Modificări hemodinamice asociate cu perfuzia intravenoasă a antagonistului de calciu verapamil în tratamentul hipertensiunii arteriale proteinurice gestaționale severe. *Obstet Gynecol.* 1990;75:970-974.
84. Collins R, Yusuf S, Peto R. Prezentare generală a studiilor randomizate de diuretice în sarcină. *BMJ (ed. de cercetare clinică).* 1985;290:17-23.
85. Lenfant C. Raportul grupului de lucru privind hipertensiunea arterială în timpul sarcinii. *J Clin Hypertens (Greenwich, Connecticut).* 2001;3:75-88.
86. Magee L, von Dadelszen P. Prevenirea și tratamentul hipertensiunii postpartum. *Sistemul de baze de date Cochrane Rev.* 2013;4. CD004351.
87. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN, Jr. Managementul preeclampsiei postpartum cu furosemid: un studiu clinic randomizat. *Obstet Gynecol.* 2005;105:29-33.
88. Cursino T, Katz L, Coutinho I, Amorim M. Diuretice vs placebo pentru controlul tensiunii arteriale postpartum în preeclampsie (DIUPRE): un studiu clinic randomizat. *Sănătate Reprod.* 2015;12:66.
89. Riester A, Reincke M. Progrese în aldosteronismul primar: antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și managementul aldosteronismului primar în sarcină. *Eur J Endocrinol/ Eur Fed Endocrine Soc.* 2015;172:R23-30.
90. Duley L, Meher S, Jones L. Medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale foarte mari în timpul sarcinii . *Sistemul de baze de date Cochrane Rev.* 2013;7:CD001449.
91. Thaler I, Amit A, Kamil D, Itskovitz-Eldor J. Efectul dinitratului de izosorbid asupra fluxului sanguin placentar și a tensiunii arteriale materne la femeile cu hipertensiune indusă de sarcină . *Sunt J hipertens.* 1999;12:341-347.
92. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Hernandez-Salazar F, Huerta JLMT. Dinitrat de izosorbid sublingual în controlul acut al hipertensiunii arteriale la pacienții cu preeclampsie severă . *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50:39-42.
93. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale severe în sarcină și rolul blocanților receptorilor serotoninei(2). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95:22-36.
94. Bijvank SW, Visser W, Duvekot JJ, și colab. Ketanserina versus dihidralazină pentru tratarea - hipertensiunii severe în preeclampsia cu debut precoce: un studiu controlat randomizat dublu orb. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:106-111.
95. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Malformații congenitale majore după expunerea în primul trimestru la inhibitori ai ECA. *N Engl J Med.* 2006;354:2443-2451.
96. Lennestal R, Otterblad Olausson P, Kallen B. Utilizarea maternă a medicamentelor antihipertensive la începutul sarcinii și rezultatul nașterii, în special prezența defectelor cardiace congenitale la sugari. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:615-625.
97. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau a blocanților receptorilor. *J Obstet Ginecol.* 2011;31:465-472.
98. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Expunerea mamei la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei în primul trimestru și riscul de malformații la descendenți: un studiu de cohortă retrospectiv. *BMJ.* 2011;343:d5931.
99. Podymow T, Joseph G. Preconcepție și managementul sarcinii la femeile cu nefropatie diabetică pe inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. *Clin Nephrol.* 2015;83:73-79.
100. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Preeclampsie non-proteinurică: un nou indicator de risc la femeile cu hipertensiune gestațională. *J Hipertens.* 2008;26:295-302.
101. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L și colab. Clasificarea, diagnosticul și managementul tulburărilor hipertensive ale sarcinii: o declarație revizuită a ISSHP. *Preg Hipertens.* 2014;4:97-104.
102. Cote AM, Brown MA, Lam E, et al. Acuratețea diagnosticului a raportului proteină spot urinar:creatinină pentru proteinurie la femeile însărcinate hipertensive: revizuire sistematică. *BMJ.* 2008;336:1003-1006.
103. Brown MA. Pre-eclampsie: proteinurie în pre-eclampsie - mai contează? *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:563-565.
104. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. Definiția preeclampsiei severe și cu debut precoce. Declarații ale Societății Internaționale pentru Studiul Hipertensiunii în timpul sarcinii (ISSHP). *Preg Hipertens.* 2013;3:44-47.
105. Payne B, Magee LA, Cote AM și colab. Proteinuria PIERS: relație cu rezultatul matern și perinatal advers. *JOGC.* 2011;33:588-597.
106. August P, Helseth G, Cook EF, Sison C. Un model de predicție pentru preeclampsia suprapusă la femeile cu hipertensiune cronică în timpul sarcinii. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1666-1672.
107. Than NG, Romero R, Hillermann R, Cozzi V, Nie G, Huppertz B. Prediction of preeclampsia-a workshop report. *Placenta.* 2008;29(Suppl A):S83-85.
108. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet.* 2010;376:631–644.
109. Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Factori angiogeni în diagnostic, management și cercetare în preeclampsie. *Hipertensiune arterială.* 2014;63:198–202.
110. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excesul de tirozin kinaza 1 (sFlt1) solubilă placentară poate contribui la disfuncția endotelială, hipertensiune arterială și proteinurie în preeclampsie. *J Clin Invest.* 2003;111:649–658.

111. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Endoglina solubilă contribuie la esisul patogen al preeclampsiei. *Nat Med.* 2006;12:642-649.
112. Rana S, Cerdeira AS, Wenger J, et al. Concentrațiile plasmatice de endoglină solubilă față de evaluarea standard la pacienții cu suspiciune de preeclampsie. *PloS One.* 2012;7:e48259.
113. Levine RJ, Lam C, Qian C și colab. Endoglină solubilă și alți factori antiangiogenici circulanți în preeclampsie. *N Engl J Med.* 2006;355:992-1005.
114. Rath G, Aggarwal R, Jawanjal P, Tripathi R, Batra A. HIF-1 alfa și factor de creștere placentară în sarcinile complicate cu preeclampsie: o analiză calitativă și cantitativă . *J Clin Lab Anal.* 2016;30:75-83.
115. Iriyama T, Wang W, Parchim NF, et al. Supreglarea independentă de hipoxie a exprimării genei factorului 1alfa inductibil de hipoxie placentară contribuie la patogeneza preeclampsiei . *Hipertensiune arterială.* 2015;65:1307-1315.
116. Stubert J, Ullmann S, Bolz M, et al. Predicția preeclampsiei și a nașterii induse la <34 de săptămâni de gestație de către sFLT-1 și PlGF la pacienții cu velocimetrie Doppler uterină anormală de mijloc de trimestru: o analiză prospectivă de cohortă. *BMC Sarcina Naștere.* 2014;14:292.
117. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Precizia diagnosticului a raportului tirozin kinaza-1/factor de creștere placentar similar Fms solubil pentru preeclampsie: o meta-analiză bazată pe 20 de studii. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:507-518.
118. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F și colab. Valoarea predictivă a raportului sFlt-1:PlGF la femeile cu suspiciune de preeclampsie. *N Engl J Med.* 2016;374:13-22.
119. Gomez-Arriaga PI, Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-debut-debut pre-eclampsia. *Ecografie Obstet Gynecol.* 2014;43:525-532.
120. Fisher SJ. De ce placentația este anormală în preeclampsie? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:S115-122.
121. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, și colab. Creșterea sistemică a raportului dintre celulele T CD4+ producătoare de Foxp3+ și IL-17 în sarcina sănătoasă, dar nu și în preeclampsie. *J Immunol.* 2009;183:7023-7030.
122. Redman CW, Sargent IL. Imunologia preeclampsiei. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:534-543.
123. Lynch AM, Salmon JE. Activarea dereglată a complementului ca o cale comună de leziune în preeclampsie și alte complicații ale sarcinii. *Placenta.* 2010;31:561-567.
124. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, et al. Mutațiile proteinelor reglatoare ale complementului - predispun la preeclampsie: o analiză genetică a cohortei PROMISSE. *PLoS Med.* 2011;8:e1001013.
125. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Pacienții cu preeclampsie dezvoltă autoanticorpi agoniști împotriva receptorului angiotensinei AT1. *J Clin Invest.* 1999;103:945-952.
126. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, de Vries JI, Wolf H. Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hipertens.* 2004;22:1235-1242.
127. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Indicele de masă corporală înainte de sarcină și rezultatele sarcinii. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95:242-247.
128. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Efectul indicelui de masă corporală asupra rezultatelor sarcinii la femeile nulipare care naște copii singuri. *BMC Sănătate Publică.* 2007;7:168.
129. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hipocalciurie în preeclampsie. *N Engl J Med.* 1987;316:715-718.
130. AugustP, Marcaccio B, Gertner JM, Druzin ML, Resnick LM, Laragh JH. Metabolism anormal al 1,25-dihidroxivitaminei D în preeclampsie. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1295-1299.
131. Delvin EE, Arabian A, Glorieux FH, Mamer OA. Metabolizarea in vitro a 25-hidroxi-colecalciferolului de către celule izolate din decidua umană. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1985;60:880-885.
132. Benedetti TJ, Cotton DB, Read JC, Miller FC. Observații hemodinamice în pre-eclampsie severă cu cateter de arteră pulmonară direcționat pe flux. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:465-470.
133. Visser W, Wallenburg HC. Observații hemodinamice centrale la pacienții preeclamptici netratați. *Hipertensiune arterială.* 1991;17:1072-1077.
134. Groenendijk R, Trimbos JB, Wallenburg HC. Măsurători hemodinamice în preeclamp sia: observații preliminare. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150:232-236.
135. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Hemodinamica centrală maternă în tulburările hipertensive ale sarcinii. *Obstet Gynecol.* 1999;94:978-984.
136. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Hemodinamica maternă în sarcinile normale și preeclamptice: un studiu longitudinal. *Obstet Gynecol.* 1990;76:1061-1069.
137. Hjertberg R, Belfrage P, Hagnevik K. Măsurători hemodinamice cu cateter Swan-Ganz la femeile cu hipertensiune gestațională proteinurică severă (pre-eclampsie). *Acta Obstet Ginecolog Scan.* 1991;70:193-198.
138. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. Hemodinamica centrală a preeclampsiei severe. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1443-1448.
139. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal car diac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hipertensiune arterială.* 2011;57:85-93.
140. Solanki R, Maitra N. Evaluarea ecocardiografică a hemodinamicii cardiovasculare în preeclampsie. *J Obstet Gynaecol India.* 2011;61:519-522.
141. Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsie în eclampsie: către o nouă paradigmă. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1389-1396.
142. Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. Sindromul de encefalopatie reversibilă posterioară la 46 din 47 de pacienți cu eclampsie. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:468.e461-e466.
143. Fisher N, Saraf S, Egbert N, Homel P, Stein EG, Minkoff H. Clinical Corelates of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18:522-527.
144. van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, Griffioen AC, Zeeman GG, Belfort MA. Autoreglarea cerebrală în sarcina normală și preeclampsie. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1064-1069.
145. Sonneveld MJ, Brusse IA, Duvekot JJ, Steegers EA, Grune F, Visser GH. Presiunea de perfuzie cerebrală la femeile cu preeclampsie este crescută chiar și după tratamentul tensiunii arteriale crescute. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:508-511.
146. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Agenți antiplachetari pentru prevenirea preeclampsiei și a complicațiilor acesteia. *Sistemul de baze de date Cochrane Rev.* 2007:CD004659.
147. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Agenți antiplachetari pentru prevenirea pre-eclampsiei: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. *Lancet.* 2007;369:1791-1798.
148. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevenirea preeclampsiei și a restricției creșterii intrauterine cu aspirină a început la începutul sarcinii: o meta-analiză. *Obstet Gynecol.* 2010;116:402-414.
149. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG, US Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, anterior Systematic Evidence Reviews. *Aspirină în doză mică pentru prevenirea morbidității și mortalității din preeclampsie: o revizuire sistematică a dovezilor pentru grupul operativ al serviciilor de prevenire din SUA* . Rockville (MD): Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății (SUA); 2014.
150. Ghidurile OMS aprobate de Comitetul de revizuire a ghidurilor. *Recomandările OMS pentru prevenirea și tratamentul pre-eclampsiei și eclampsiei* . Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2011.
151. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Efectele dependente de timp de administrare ale aspirinei la femeile cu risc diferit de preeclampsie. *Hipertensiune arterială.* 1999;34:1016-1023.
152. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Suplimentarea cu calciu în timpul sarcinii pentru prevenirea tulburărilor hipertensive și a problemelor conexe. *Sistemul de baze de date Cochrane Rev.* 2014;6. CD001059.
153. de Vries JI, van Pampus MG, Haga WM, Bezemer PD, Joosten JH. Heparină cu greutate moleculară mică adăugată la aspirină în prevenirea preeclampsiei recurente cu debut precoce la femeile cu trombofilie ereditară: FRUIT-RCT. *J Tromb Haemost.* 2012;10:64-72.
154. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. Adăugarea de enoxaparină la aspirină pentru prevenirea secundară a complicațiilor vasculare placentare la femeile cu preeclampsie severă. Studiul pilot randomizat controlat NOH-PE. *Tromb Haemost.* 2011;106:1053-1061.
155. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Incidența comparativă a rezultatelor sarcinii la femeile cu trombofilie pozitivă din studiul observațional NOH-APS. *Sânge.* 2014;123:414-421.
156. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Trombofilia în sarcină: o revizuire sistematică. *Br J Haematol.* 2006;132:171-196.
157. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirina și/sau heparină pentru femeile cu avort spontan recurent inexplicabil, cu sau fără trombofilie moștenită. *Sistemul de baze de date Cochrane Rev.* 2014;7:CD004734.
158. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre eclampsia by low-molecular weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ecografie Obstet Gynecol.* 2016;47:548-553.
159. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Sarcina ulterioară apare la femeile cu antecedente de sindrom HELLP la < sau = 28 de săptămâni de gestație. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1504-1507; discuție 1507–1508.
160. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Inducerea travaliului versus monitorizarea expectativă pentru hipertensiunea gestațională sau pre-eclampsie ușoară după 36 de săptămâni de gestație (HYPITAT): un studiu controlat, randomizat, multicentric, deschis. *Lancet.* 2009;374:979-988.
161. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, et al. Nașterea imediată versus monitorizarea așteptată pentru tulburările hipertensive ale sarcinii între 34 și 37 de săptămâni de gestație (HYPITAT-II): un studiu controlat, randomizat, deschis. *Lancet.* 2015;385:2492-2501.
162. August P, Malha L. Hipertensiune postpartum: „Nu s-a terminat până când se va termina". *Circulație.* 2015;132:1690-1692.
163. Podymow T, August P. Cursul postpartum de hipertensiune gestațională și preeclamp sia. *Hipertens Preg.* 2010;29:294-300.
164. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, et al. Epidemiologia și mecanismele hipertensiunii de novo și persistente în perioada postpartum. *Circulație.* 2015;132:1726-1733.
165. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Tulburări de sarcină hipertensive și morbiditate cardiovasculară ulterioară și diabet zaharat de tip 2 la mamă. *Hipertensiune arterială.* 2009;53:944-951.
166. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ și colab. Bolile hipertensive ale sarcinii și riscul de hipertensiune arterială și accident vascular cerebral în viața ulterioară: rezultate din studiul de cohortă. *BMJ.* 2003;326:845.
167. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subse quent coronary artery disease after preeclampsia. *Sunt J Cardiol.* 2004;93:805-808.
168. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, et al. Factori de risc de boli cardiovasculare după preeclampsie cu debut precoce, preeclampsie cu debut tardiv și hipertensiune arterială indusă de sarcină. *Hipertensiune arterială.* 2015;65:600-606.
169. Beardmore KS, Morris JM, Galeria ED. Excreția medicamentelor antihipertensive în laptele matern uman: o revizuire sistematică. *Hipertens Preg.* 2002;21:85-95.

40 Hipertensiunea arterială la persoanele în vârstă



Athanase Benetos

Pacienții în vârstă reprezintă segmentul cu cea mai rapidă creștere a populației Statelor Unite și reprezintă cele mai mari cheltuieli de îngrijire a sănătății. Vârsta este un factor de risc major pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale și, în special, a hipertensiunii arteriale sistolice. Din 1999 până în 2000, aproximativ 10 milioane de bărbați cu vârsta peste 65 de ani și cel puțin 17 milioane de femei peste aceeași vârstă au avut hipertensiune arterială. [1] Din 2003 până în 2006, 65,4% dintre bărbați și 70,8% dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani au avut hipertensiune arterială, în timp ce pentru vârsta de 75 de ani și peste, prevalența a fost de 64,6% pentru bărbați și 77,3% pentru femei. [2] În cadrul populației hipertensive, afro-americanii și latino-americanii de toate vârstele, inclusiv pacienții mai în vârstă, prezintă rate mai mari de hipertensiune arterială. [3]

Prevalența crescută a hipertensiunii arteriale este în principal rezultatul îmbătrânirii populației, în special a celor foarte în vârstă (≥ 80 de ani). În ultimii 40 de ani, acest grup de populație s-a extins exponențial. [4] În prezent, speranța de viață pentru aceste persoane care trăiesc în grupul de țări ale Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE) este de aproximativ 9 ani, comparativ cu aproximativ 6 ani în anii 1970, reprezentând o creștere de 50%. [5] Numărul persoanelor cu vârsta peste 85 de ani din SUA este de așteptat să crească la 16 milioane [6] comparativ cu 5,7 milioane în 2010. În ceea ce privește incidența hipertensiunii arteriale, s-au înregistrat puține modificări în procentul de pacienți cu vârsta peste 60 de ani care au hipertensiune arterială. [7] Cu toate acestea, pe măsură ce mai mulți oameni supraviețuiesc în ultimii ani, numărul absolut de persoane cu hipertensiune arterială crește constant. Datele observaționale din Framingham Heart Study sugerează că riscul de a dezvolta hipertensiune arterială este mai mare de 90% pentru un american cu vârsta cuprinsă între 55 și 65 de ani. [8] Cu toate acestea, creșterea continuă a numărului de persoane în vârstă, în special în grupa de vârstă peste 80 de ani, duce, de asemenea, la o populație în creștere cu hipertensiune arterială și, în același timp, mai predispusă la multimorbiditate, fragilitate, declin cognitiv, polifarmacie și pierderea parțială sau completă a autonomiei. [9,10]

Hipertensiunea arterială (TA), în special hipertensiunea sistolică , este o expresie clinică a rigidității arteriale [11,12] care se dezvoltă în timpul procesului de îmbătrânire. În trecut, creșterea tensiunii arteriale sistolice (TAS) și a presiunii pulsului (PP) a fost considerată parte a procesului normal de îmbătrânire și, prin urmare, sa considerat că nu necesită intervenție terapeutică. Cu toate acestea, subiecții mai în vârstă cu niveluri mai mari de SBP și PP nu numai că au morbiditate și mortalitate cardiovasculară [mai] mare 11-13 dar prezintă și o prevalență mai mare a altor boli legate de vârstă, [14,15] pierderea autonomiei și speranța de viață mai scurtă. [16,17] Important este că mai multe studii au arătat, de asemenea, că riscul de tulburări neurocognitive, atât de tip Alzheimer, cât și de tip vascular, poate fi asociat cu TA crescută. [15] După cum este descris în al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC 7), [18] asocierea dintre evenimentele cardiovasculare (CV) și hipertensiunea arterială este liniară, gradată și continuă: cu cât TA este mai mare, cu atât riscul CV este mai mare.

Această dogmă, adică asocierea dintre TAS și morbiditate și mortalitate, poate să nu fie valabilă totuși la indivizii foarte bătrâni fragili cu mai multe comorbidități. La acești subiecți, nivelurile scăzute de PAS pot să nu semnifice în cele din urmă un semn de așa-numită „sănătate arterială bună", ci mai des de malnutriție și de comorbidități cum ar fi insuficiența cardiacă, tulburările neurologice și așa mai departe, precum și alte afecțiuni concomitente asociate cu prognostic prost. Prin urmare, informațiile furnizate de măsurătorile SBP în predicția riscului cardiovascular pot induce în eroare. În prezent, majoritatea dovezilor referitoare la riscurile de TA crescută, precum și beneficiile corectării acesteia sunt derivate dintr-o simplă extrapolare a datelor obținute la populațiile mai tinere [19] și la indivizi în vârstă robusti bine selectați. [20]

Aceste constatări arată că termenul general „hipertensiune la vârstnici" nu este suficient de precis, deoarece reunește pacienții în vârstă „mai tineri" (cu vârste între 60 și 70 de ani) cu cei mai în vârstă și că managementul hipertensiunii arteriale la persoanele cu vârsta de 80 de ani și peste ar trebui abordat în mod specific și separat. Deși acest prag de vârstă este arbitrar, există două diferențe majore între aceste două grupe de vârstă: (1) incidența și prevalența comorbidităților, fragilității și pierderii autonomiei crește foarte mult după vârsta de 80 de ani [21]; și (2) la pacienții în vârstă „mai tineri", există dovezi solide cu privire la managementul hipertensiunii arteriale și beneficiile reducerii tensiunii arteriale, în timp ce există dovezi limitate la pacienții peste 80 de ani, în special la cei cu fragilitate, tulburări cognitive și pierderea autonomiei. [22]

Prin urmare, managementul pacienților vârstnici cu hipertensiune arterială trebuie să țină cont de două diferențe majore în comparație cu subiecții hipertensivi mai tineri:

1. Prezența hipertensiunii sistolice izolate sau predominante ca urmare a îmbătrânirii arteriale
2. Prezența fragilității, multimorbidității, polimedicației și pierderii autonomiei

CREȘTERE A TENSIUNII SISTOLICE LA ADULȚII VÂTRÂNI: O CONSECINȚĂ A ÎMBĂTRÂNIRII ARERIALE

În timp ce atât TAS, cât și tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt predictive independent pentru riscul de boli cardiovasculare (BCV) la persoanele cu vârsta sub 50 de ani, datele epidemiologice demonstrează că TAS este un predictor mai puternic al riscului și că TAD este invers asociat cu riscul pentru cei cu vârsta de 50 de ani și peste. [12] Deși această observație a fost făcută inițial cu aproape 4 decenii în urmă, ea nu a fost inclusă în liniile directoare ale SUA până în 1993, când al cincilea raport al Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC V) a recunoscut hipertensiunea sistolică izolată (ISH) ca un marker important al riscului de BCV. [23,24] Stadializarea hipertensiunii la persoanele în vârstă este de obicei strâns legată de TAS. La analiza Framingham Heart Study, cunoașterea doar a SBP a clasificat corect stadiul hipertensiunii la 99% dintre pacienții cu vârsta peste 60 de ani. [25]

Motivele creșterii presiunii pulsului odată cu vârsta

Până la vârsta de 50 până la 60 de ani, atât SBP cât și DBP cresc pe măsură ce individul îmbătrânește. Ulterior, în majoritatea cazurilor, TAS crește odată cu vârsta în mod disproporționat față de DBP. Cel mai mult

cauza comună a perturbării corelației dintre TAS și TAD (care duce la o creștere excesivă a TAS și PP) este rigidizarea progresivă a peretelui arterial. [26,27] Într-adevăr, rigiditatea arterială se dezvoltă ca o consecință a mai multor modificări structurale și funcționale ale arterelor mari. Hipertrofia peretelui , depozitele de calciu și modificările matricei extracelulare, inclusiv creșterea colagenului și fibronectinei, fragmentarea și dezorganizarea rețelei de elastină, legăturile neenzimatice și interacțiunile celulă-matrice, sunt determinanții structurali predominanți ai scăderii proprietăților elastice și a dezvoltării rigidității arterelor mari. [28]

Este important de subliniat în acest moment că PAS este dependentă de performanța ventriculului stâng și de rigiditatea aortei și a altor artere mari. [26] Astfel, presiunea sistolică de vârf va fi mai mare dacă peretele arterial este mai rigid. Pe de altă parte, după închiderea valvelor aortice, presiunea arterială scade treptat pe măsură ce sângele este drenat către rețelele vasculare periferice. DBP minimă este determinată de durata intervalului diastolic și de rata la care scade presiunea. Viteza de scădere a presiunii este influențată de viteza de curgere, adică de rezistența periferică și de proprietățile arteriale vâscoelastice. Prin urmare, la o rezistență vasculară dată, scăderea presiunii diastolice va fi mai mare dacă rigiditatea arterelor mari este crescută. Proprietățile vâscoelastice ale pereților arteriali sunt, de asemenea, un factor determinant al vitezei de propagare a undei de presiune arterială (viteza undei pulsului-PWV) și al temporizării reflexiilor undei. Rigidizarea arterelor crește PWV și poate fi responsabilă pentru o revenire mai devreme a undelor reflectate, care se suprapun pe unda de presiune incidentă, contribuind astfel și mai mult la creșterea SBP și PP. [26,27] Mai multe studii clinice transversale și longitudinale au arătat că creșterea rigidității arteriale odată cu vârsta nu este liniară, fiind mai pronunțată după vârsta de 55 până la 60 de ani, [29,30.] ceea ce poate explica la rândul său creșterea mai pronunțată a PP după această vârstă. [31] În plus față de vârstă, orice boală și/sau afecțiune care induce o creștere accelerată a rigidității arteriale va fi exprimată clinic printr-o creștere a SBP și PP. Diabetul este un exemplu tipic de îmbătrânire arterială accelerată care duce la o creștere mai vizibilă a PP cu vârsta în comparație cu pacienții nediabetici, din cauza creșterii mai pronunțate a rigidității arteriale. [32-34] În conformitate cu acest concept, creșterea PP cu vârsta este mai pronunțată la diabeticii cu microalbuminurie inițială sau macroalbuminurie și retinopatie, sugerând că progresia în îmbătrânirea arterială este mai proeminentă în prezența leziunilor organului țintă. [34]

Impactul în creștere al presiunii sistolice/pulsului la adulții în vârstă

Considerațiile de mai sus oferă o explicație mai bună a motivului pentru care SBP și PP reflectă mai bine riscul de BCV la subiecții mai în vârstă, în timp ce DBP reflectă mai bine riscul la subiecții mai tineri. [12,35] Într-adevăr, DBP la pacienții tineri este dependentă predominant de - rezistența periferică și, prin urmare, DBP scăzută reflectă rezistența periferică scăzută. În plus, la subiecții mai tineri cu circulație hiperkinetică, DBP este mai puțin variabilă decât TAS, reflectând astfel mai bine riscul cardiovascular. La subiecții mai în vârstă, o DBP scăzută poate reflecta rigiditate arterială ridicată, care este o manifestare majoră a îmbătrânirii arteriale, mai degrabă decât rezistența periferică scăzută. [26,27] În acest caz, DBP scăzută este asociată cu TAS ridicată și PP ridicată, precum și cu risc cardiovascular crescut.

În plus, în 2003, orientările europene privind gestionarea - hipertensiunii arteriale [36] a sugerat pentru prima dată că PP poate reprezenta un factor de risc independent și că de acum înainte ar trebui efectuate studii terapeutice pentru a evalua beneficiile reducerii PP în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, în special în rândul celor peste 60 de ani. [12] Într-adevăr, de la primul studiu efectuat în 1989, care a demonstrat o asociere pozitivă între PP și afectarea organelor țintă, [37] un număr mare de studii clinice, în special peste

ultimii 10 ani, au arătat în special că creșterea PP este un predictor puternic al bolilor coronariene, al incidenței insuficienței cardiace și al morbidității și mortalității cardiovasculare, independent de nivelurile medii ale TA. [31,38-43] Astfel de observații au fost făcute într-un număr de populații variate, deși par a fi mai pronunțate la diabetici și la subiecții mai în vârstă. De atunci au fost propuse valori de prag de risc PP, în special o valoare de aproximativ 65 mm Hg. [44,45] Această asociere între mortalitatea PP și CV a fost observată în esență la pacienții în vârstă înrolați în studii clinice mari, așa cum se arată într-o meta-analiză publicată în 2002 [46] în timpul cărora au fost analizate șapte studii clinice la adulți în vârstă (EWPHE, HEP, MRC1, MRC2, SHEP, STOP, Syst-Eur). Subiecții înrolați în aceste studii au fost pacienți mai în vârstă cu hipertensiune sistolico-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată.

FRAGILITATE, MULTIMORBIDITATE, POLIFARMAȚIE ȘI PIERDERE A AUTONOMIEI

Fragilitatea este un „sindrom biologic de scădere a rezervei și a rezistenței la factorii de stres, care rezultă din scăderi cumulate în mai multe sisteme fiziologice și care provoacă vulnerabilitate la rezultate adverse”. [9] Fragilitatea crește dramatic după vârsta de 80 de ani; cu toate acestea, vârsta cronologică este doar unul dintre factorii care prezic fragilitatea. Susceptibilitatea la factorii de stres este, de asemenea, influențată de factorii de risc biologici, comportamentali, de mediu și sociali, rezultând, în consecință, un risc crescut de multiple rezultate adverse asupra sănătății, inclusiv dizabilitate, mor bitate, căderi, spitalizare, instituționalizare și deces. Un fenotip de fragilitate standardizat a fost articulat în 2001 de Linda Fried și colegii, [9] sugerând că, cu teste și întrebări foarte simple, s-ar putea identifica indivizii fragili prin prezența a trei sau mai multe dintre următoarele criterii: pierdere neintenționată în greutate, epuizare auto-raportată, slăbiciune, viteză lentă de mers și activitate fizică scăzută. În 2008, Bergman [47] a extins definiția lui Fried folosind o abordare pe parcursul vieții, care încorporează determinanți biologici, sociali, clinici, psihologici și de - mediu. Definiția lui Bergman a identificat astfel șapte markeri ai fragilității: nutriție, mobilitate, activitate, forță, rezistență, cogniție și dispoziție.

De remarcat, studiile clinice recente au arătat o influență substanțială a statusului de fragilitate asupra relației dintre TA și rezultate, în special la persoanele hipertensive tratate în vârstă [48-51] : astfel, în absența unei fragilități majore evaluate prin diferite mijloace (viteză scăzută de mers, cogniție alterată , pierdere a autonomiei), cu cât TAS era mai mare, cu atât riscul de fragilitate majoră a fost mai mare cu TAS, cu atât riscul de fragilitate majoră a fost mai mare. asociat cu riscul de deces. Studii recente au arătat că morbiditatea și mortalitatea crescută la subiecții fragili foarte în vârstă au fost observate în principal la persoanele hipertensive tratate și nu la indivizii normotensivi [52] mai ales la cei care primesc mai multe medicamente antihipertensive. [53] Aceste constatări sunt atribuite în principal faptului că la persoanele în vârstă, nivelurile scăzute ale TA sunt adesea asociate cu mai multe comorbidități, care predispun la o perfuzie scăzută a organelor țintă și un risc mai mare de mortalitate. [54]

De asemenea, polifarmacia (definită în general ca administrarea a mai mult de patru medicamente) și efectele adverse legate de medicamente sunt probleme majore în această populație și pot contribui în plus la morbiditate, rate mai mari de spitalizări și mortalitate . Polifarmacia este comună în rândul adulților în vârstă fragili, grupa de vârstă între 75 și 84 de ani înregistrând cel mai mare aport, adică între cinci și nouă medicamente pe zi la peste 50% dintre pacienți. [55,56] Polifarmacia crește riscul de interacțiuni medicament-medicament, evenimente adverse medicamentoase și posibilitatea unei cascade de prescriere. Riscul de interacțiuni adverse medicament-medicament este strâns legat de numărul de medicamente luate, variind de la mai puțin de 15% la cei care iau două sau mai puține medicamente până la mai mult de 80% la cei care iau șapte sau mai multe medicamente pe zi. [57] Modificări ale farmacocineticii și farmacodinamicii în timpul

procesul de îmbătrânire, și în special clearance-ul renal redus, metabolismul hepatic redus, o scădere a debitului cardiac, precum și o scădere a masei slabe și a apei corporale totale, pot modifica - farmacocinetica medicamentului și pot contribui la creșterea riscului de reacții adverse la medicamente. [58,59] Mai mult, o scădere a albuminei serice atribuită bolii acute sau malnutriției poate duce, în plus, la acumularea transformată de medicamente libere. [60] De asemenea, mecanismele homeostatice reduse fac persoanele în vârstă mai vulnerabile la efectele adverse (de exemplu, hipotensiunea ortostatică este mai probabil să apară la o „doză obișnuită" de medicament vasodilatator la o persoană în vârstă, pe baza unui răspuns baroreceptor lent). [60]

Medicamentele antihipertensive sunt adesea implicate în evenimentele adverse ale medicamentelor și în spitalizările asociate. [60] Au fost dezvoltate mai multe metode și instrumente pentru a evalua adecvarea medicamentelor. [61-63] Instrumentele explicite, în special Lista Beers în SUA și criteriile STOPP/START în Europa, sunt din ce în ce mai utilizate, fie ca instrument aplicat de diferite echipe de geriatrie multidisciplinare , fie în cadrul unei evaluări geriatrice cuprinzătoare . [64-66] Aceste instrumente sunt în primul rând utile pentru a identifica riscurile care ar putea necesita intervenții suplimentare, deși nu pot înlocui niciodată judecata clinică globală a fiecărui pacient în vârstă.

EVALUARE CLINICĂ

La subiecții bătrâni cu suspiciune de hipertensiune arterială, ar trebui efectuate o anamneză amănunțită , un examen fizic și examene de laborator selectate și examene complementare pentru a răspunde la patru întrebări principale:

1. Există o creștere permanentă a nivelului TA?
2. Este o hipertensiune arterială esențială (primară) sau secundară (potențial vindecabilă)?
3. Care este riscul general CV al pacientului?
4. Care este starea globală a subiectului în termeni de comoditate , comedicații, fragilitate și autonomie?

1. Un diagnostic de hipertensiune arterială ar trebui să se bazeze pe cel puțin trei măsurători diferite ale TA, luate în două vizite separate la cabinet. Trebuie să se obțină cel puțin două măsurători odată ce pacientul este așezat confortabil timp de cel puțin 5 minute cu spatele sprijinit, picioarele pe podea, brațul sprijinit în poziție orizontală și manșeta TA de dimensiune adecvată la nivelul inimii. Autoevaluarea TA la domiciliu și, dacă este necesar , măsurătorile ambulatorie ale TA la 24 de ore pot contribui la detectarea hipertensiunii de haină albă și la identificarea mai bună a riscului CV legat de nivelurile crescute ale tensiunii arteriale. În plus, hipertensiunea de haină albă și/sau un răspuns exagerat de alertă la măsurarea TA în cabinet par a fi frecvente la subiecții mai în vârstă, probabil mai mult decât la pacienții mai tineri. Atât Societatea Americană de Hipertensiune, cât și Asociația Americană a Inimii (AHA) au emis linii directoare care promovează utilizarea mai frecventă a măsurătorilor TA în afara cabinetului. [67]
2. Hipertensiunea arterială secundară (potențial vindecabilă) este mai puțin frecventă în populația generală; prin urmare, nu este nici - rentabil, nici util să se efectueze o analiză extinsă pentru fiecare pacient în vârstă cu hipertensiune arterială. În plus, simptomele asociate cu TA crescută, în special anumite simptome tipice pentru hipertensiunea secundară prezente la subiecții hipertensivi mai tineri, sunt mult mai puțin frecvente și mai puțin specifice la persoanele în vârstă, în special la cei cu comorbidități multiple. Cu toate acestea, atunci când un pacient mai în vârstă prezintă hipertensiune arterială cu debut rapid sau severă, o deteriorare bruscă a ceea ce era anterior bine controlat hipertensiune arterială, hipertensiune arterială rezistentă sau indicii clinice care sugerează o anumită formă de hipertensiune secundară , atunci cauzele reversibile trebuie suspectate și investigate. Evaluarea și gestionarea hipertensiunii arteriale secundare este adesea mai complicată la pacienții în vârstă. De exemplu, deși nu este neobișnuit

   găsiți dovezi ale stenozei arterei renale aterosclerotice la pacienții în vârstă, este adesea dificil de determinat dacă o leziune aterosclerotică identificată în artera renală este o constatare incidentală sau este responsabilă pentru creșterea TA. Intervenția percutanată sau chirurgicală pentru hipertensiunea renovasculară poate fi mai puțin eficientă și poate fi mai riscantă la persoanele în vârstă. Apneea în somn este o cauză adesea nerecunoscută, dar relativ comună a creșterii TA la vârsta înaintată. Ar trebui luată în considerare la persoanele supraponderale și la cei care se plâng de hipersomnolență în timpul zilei sau se observă că au sforăit excesiv sau respirație neregulată în timpul somnului. Insuficiența renală cronică, uropatia obstructivă și boala tiroidiană sunt alte cauze secundare potențiale ale hipertensiunii arteriale la persoanele în vârstă. Evaluarea creatininei serice în monoterapie poate supraestima funcția renală la pacienții în vârstă. Alternativ, trebuie utilizate formulele disponibile care estimează rata de filtrare glomerulară (eGFR). [68]

   Printre alte cauze ale hipertensiunii arteriale secundare, creșterea TA legată de medicație ar trebui să fie întotdeauna investigată. Persoanele mai în vârstă sunt adesea pe mai multe medicamente, dintre care multe pot crește TA. Pacienții trebuie să fie întrebați în mod specific cu privire la utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), decongestionantelor, corticosteroizilor, terapiei de substituție hormonală (HRT), suplimentelor care conțin efedrină și alte preparate fără prescripție medicală, pe care mulți pacienți nu le consideră „medicamente" și nu vor menționa utilizarea lor decât dacă li se cere în mod specific.
3. Pentru a determina riscul global de BCV, trebuie evaluați factorii de risc cardiovascular și afectarea organelor țintă. Examenul fizic ar trebui să includă o examinare funduscopică atentă, auscultarea loviturilor abdominale, examinarea pulsurilor pedalei și investigarea palpării abdominale pentru o pulsație aortică abdominală lărgită care ar putea sugera un anevrism aortic abdominal. TA în decubit dorsal trebuie măsurată sistematic la hipertensivii în vârstă, independent de prezența simptomelor de hipotensiune ortostatică. Trebuie efectuată o electrocardiogramă care examinează hipertrofia ventriculului stâng (LV), boala cardiacă ischemică și anomaliile de ritm și conducere, precum și o analiză de urină pentru determinarea concentrației de albumină. Evaluarea afectării subclinice a organelor, în special a disfuncției sistolice și diastolice, precum și a rigidității arteriale, poate fi de ajutor la pacienții mai în vârstă. Cu toate acestea, se pune întrebarea cu privire la semnificația prognostică a acestor parametri la pacienții hipertensivi foarte în vârstă și dacă îmbunătățirea lor ar duce de fapt la o îmbunătățire a mortalității la acești subiecți. [69]
4. Termenul general de „hipertensiune arterială la vârstnici" nu este suficient de precis deoarece reunește pacienții în vârstă „mai tineri" (60-70 de ani) cu cei mai în vârstă. Prin urmare, gestionarea hipertensiunii arteriale la persoanele cu vârsta de 80 de ani și peste ar trebui să fie abordată în mod specific. Deși acest prag de vârstă este arbitrar, credința noastră se bazează pe mai multe considerații: datorită unei speranțe de viață mai mari, populația de 80 de ani și peste se extinde mai rapid decât orice altă grupă de vârstă [70,71] ; în plus, incidența și prevalența comorbidităților, fragilității și pierderii autonomiei crește foarte mult după vârsta de 80 de ani [21] ; în sfârșit, deși există dovezi limitate cu privire la managementul hipertensiunii la această grupă de vârstă, ultimele studii clinice indică faptul că, la acești pacienți, tratamentul poate să nu fie același ca la pacienții din straturile inferioare de vârstă.

   Medicamente, deși s-au dovedit a fi eficiente în studiile clinice [20] și indicat de ghidurile clinice pentru afecțiunile cronice, inclusiv la pacienții cu vârsta de 80 de ani și peste, ar trebui să fie utilizat în mod judicios la persoanele în vârstă cu fragilitate și alte afecțiuni complexe. O serie de motive justifică o prescripție prudentă, inclusiv: (1) potențialul lor de a interacționa cu boli coexistente sau sindroame geriatrice; (2) potențialul de utilizare incorectă legat de deficite cognitive sau

handicap; sau (3) speranța de viață limitată a pacientului care ar putea fi insuficientă pentru a permite producerea unui efect benefic al medicamentului. [72,73] În aceste situații, riscul de apariție a bolii iat rogenice este crescut și poate depăși beneficiul potențial observat în urma unui anumit tratament farmacologic. În acest sens, pare clar că o evaluare globală a caracteristicilor pacientului, a stării de fragilitate și a capacităților funcționale, inclusiv a factorilor menționați mai sus, este recomandată pentru a evalua pe deplin boala iatrogenă și pentru a îmbunătăți calitatea prescrierii.

Evaluarea geriatrică cuprinzătoare (CGA) a fost propusă ca metodologie pentru a oferi o abordare globală a adulților în vârstă complexe și a problemelor acestora, permițând implementarea unui plan de îngrijire specific și personalizat pentru fiecare pacient. [74] CGA este o evaluare simultană a diferitelor domenii de către o echipă multidisciplinară pentru a se asigura că problemele sunt identificate, cuantificate și gestionate în mod corespunzător . În practică, domeniile medical, cognitiv, psihologic, funcțional și social sunt evaluate după care se poate stabili un plan de management. CGA permite o evaluare completă a medicamentelor, cu scopul de a recunoaște și de a preveni potențialele probleme legate de medicamente și de a îmbunătăți calitatea prescrierii. Mai multe studii până în prezent au evaluat efectul CGA și managementul asupra prescrierii medicamentelor și a bolilor asociate medicamentelor, arătând o îmbunătățire substanțială a calității prescripției. [75,76] O evaluare globală a problemelor și nevoilor adulților în vârstă complexi, obținută de CGA, poate fi extrem de utilă în simplificarea prescrierii medicamentelor și prioritizarea nevoilor farmacologice și de îngrijire a sănătății. Ca rezultat, calitatea prescrierii se îmbunătățește, în timp ce riscul de evenimente adverse medicamentoase scade.

Există un consens general tot mai mare că reducerea sau oprirea - medicamentelor ping la pacienții complexi în vârstă foarte fragilă este justificată în anumite situații, în care „de-prescrierea" mai degrabă decât prescrierea poate fi de fapt benefică.

TERAPIA ANTIHIPERTENSIVĂ

Controlul TA, definit ca atingerea obiectivului TA, rămâne departe de a fi optim la pacienții în vârstă. Din 2007 până în 2008, în rândul pacienților cu vârsta peste 60 de ani, doar aproximativ 45% dintre toți hipertensivii și puțin peste 50% dintre cei aflați în tratament au fost la obiectivul TA. [7] Deși aceasta reprezintă o îmbunătățire substanțială față de datele anterioare, ratele de control al TA la pacienții mai în vârstă rămân suboptime. La pacienții mai în vârstă, practic întotdeauna TAS, mai degrabă decât DBP, nu este la obiectivul BP.

Beneficiile modificărilor stilului de viață

Schimbările stilului de viață sunt benefice în tratarea hipertensiunii arteriale și ar trebui să fie un element integral al terapiei pentru toți pacienții în vârstă. Au fost recomandate o serie de modificări diferite ale stilului de viață. [77] La persoanele supraponderale sau obeze, reducerea greutății este probabil cea mai eficientă intervenție a stilului de viață pentru scăderea TA. Pacienții mai în vârstă sunt mai susceptibili de a avea hipertensiune arterială sensibilă la sare; astfel, restricția de sodiu este mai probabil să reducă TA la persoanele în vârstă decât la persoanele mai tinere. Studiul intervențiilor nonfarmacologice la vârstnici (TONE) [78] a constatat că restricționarea sodiului alimentar la cel mult 80 mmol (˜ 2 g) pe zi a redus TAS cu 4,3 mm Hg și DBP cu 2 mm Hg după 30 de luni de urmărire. Atunci când sunt utilizate împreună, combinația de pierdere în greutate și restricție de sodiu a permis aproape jumătate dintre participanții mai în vârstă să rămână în afara terapiei cu medicamente antihipertensive pe durata studiului. Modificările suplimentare ale stilului de viață, care nu au fost studiate în mod special la persoanele în vârstă, dar care ar putea îmbunătăți controlul TA la această populație, includ adoptarea programului de alimentație DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension), [79.] reducerea consumului de alcool și creșterea activității fizice.

Deși s-a demonstrat că intervențiile în stilul de viață reduc TA, trebuie remarcat faptul că nu s-a efectuat niciun studiu clinic la persoanele în vârstă pentru a determina dacă acestea conduc într-adevăr la o scădere ulterioară a evenimentelor BCV. În plus, la persoanele bătrâne fragile, unele dintre aceste modificări ale stilului de viață pot să nu fie adecvate sau relevante sau chiar pot fi dăunătoare. În consecință, o scădere semnificativă a greutății fără exerciții fizice [80,81] ar putea induce pierderea masei musculare si chiar provoca cașexie. Reducerea excesivă de sare poate induce hiponatremie și pierderea poftei de mâncare, ceea ce poate duce la malnutriție, hipotensiune ortostatică, cu risc crescut de cădere. Activitatea fizică adaptată capacităților respective și profilului sociocultural al pacientului prezintă un interes major, chiar dacă nu întrunește nivelul recomandat de ghidurile actuale, care este similar pentru pacienții adulți mai în vârstă și mai tineri. [82] Consumul excesiv de alcool este adesea subestimat la persoanele în vârstă și ar trebui descurajat, nu numai din cauza efectului său presor, ci și din cauza riscului crescut de cădere și confuzie.

Beneficiile tratamentului farmacologic

Raportul din raportul grupului de experți [83] a furnizat următoarea - recomandare pentru gestionarea hipertensiunii la persoanele în vârstă: în populația generală cu vârsta de 60 de ani sau peste, inițiați un tratament farmacologic pentru scăderea TA la TAS de 150 mm Hg sau mai mare sau TAD de 90 mm Hg sau mai mare și tratați până la un obiectiv TAS mai mic de 150 mm Hg și obiectivul TAD mai mic de 90 mm Hg. Recomandare puternică: nota A.

Aceste ghiduri sunt în principal rezultatul mai multor studii clinice prospective bine concepute, care compară tratamentul activ cu placebo, care au demonstrat beneficiile tratării pacienților cu vârsta de 60 de ani și peste, fie cu hipertensiune arterială sistolică-diastolica [84-86.] sau cu hipertensiune sistolică izolată [20,87,88] (Tabelul 40.1).

O meta-analiză a studiilor clinice a arătat că tratamentul antihipertensiv la adulții cu vârsta peste 65 de ani produce reduceri proporționale similare ale riscului de evenimente cardiovasculare majore totale cu cele observate la adulții mai tineri, [19.] dar beneficiile absolute ale tratamentului au fost mai pronunțate la subiecții mai în vârstă din cauza unui risc mediu mai mare. Deși dovezile privind beneficiile tratamentului în intervalul de vârstă 65 până la 80 de ani se bazează pe un număr mare de studii clinice controlate, aceste beneficii la cei foarte vechi se bazează până acum pe un singur studiu clinic randomizat. De fapt, doar Hipertensiunea în cadrul studiului pentru persoane în vârstă foarte în vârstă (HYVET) [20] studiul a abordat această problemă importantă. Studiul HYVET a fost un studiu clinic internațional, prospectiv, care a randomizat pacienți cu vârsta de cel puțin 80 de ani cu TAS de 160 până la 199 mm Hg și TAD mai mică de 110 mm Hg (inițial 90 până la 109 mm Hg, cu toate acestea criteriile de includere au fost modificate în 2003) la adaosul de placebo-pamidă cu potențial diuretiazid Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (perindopril) adăugat pentru a atinge o TA țintă mai mică de 150/80 mm Hg. Obiectivul primar prespecificat pentru HYVET a fost accidentul vascular cerebral fatal și nefatal. După 2 ani, TA medie în poziția șezând a fost cu 15,0/6,1 mm Hg mai mică în grupul cu tratament activ decât în grupul placebo. Pe baza recomandării Comitetului independent de monitorizare a datelor și siguranței, studiul a fost încheiat devreme, după o medie de numai 1,8 ani de urmărire, din cauza unei reduceri aparente de 21% a mortalității totale și a unei reduceri de 30% a ratei obiectivului primar. A existat, de asemenea, o reducere cu 64% a ratei incidentelor HF. În general, rata evenimentelor adverse grave a fost scăzută și mai puțin frecventă cu tratamentul activ decât cu placebo. Deși aceste constatări sunt foarte relevante pentru o mare parte a persoanelor în vârstă, beneficiile tratamentului antihipertensiv nu pot fi extrapolate la toți pacienții cu vârsta de 80 de ani și peste. Mai mult, studiul HYVET a fost efectuat la pacienți vârstnici ambulatori relativ robusti, cu comorbiditate redusă. Tulburări cognitive semnificative, pierderea autonomiei, comorbidități cardiovasculare,

TABLE 40.1 Design and Main Results of Placebo-Controlled Trials Designed to Evaluate the Benefits of Treatment in Individuals 60 Years and Older With Systolic-Diastolic Hypertension or Isolated Systolic Hypertension

	EWPHE[84]	MRC[85]	STOP[86]	SHEP[87]	SYSTEUR[88]	HYVET[20]
Number of subjects and age at enrollment	n = 840 Age > 60	n = 4396 Age = 65 to 74	n = 1627 Age = 70 to 84	n = 4736 Age > 60	n = 4695 Age > 60	n = 3845 Age > 80
Inclusion BP criteria (mm Hg)	SBP:160-239 and DBP:100-119	SBP 160-209 and DBP < 115	SBP180-230 DBP > 90 or DBP > 105-120	160-219/<90	160-219/<95	160-199/<110
Active treatment medication	HCTZ + triamterene	Atenolol or HCTZ + amiloride	Beta-blockers or diuretics	Chlorthalidone ± atenolol	Nitrendipine ± enalapril	Indapamide ± perindopril
Goal SBP levels (mm Hg)		SBP < 150 or SBP < 160	<160/95	>20 from BL or SBP < 160	>20 from BL or SBP < 150	<150/80
BP reduction (mm Hg) with active tt compared with BL	30/15	33/15	28/15	27/9	23/7	29.5/12.9
BP reduction (mm Hg) (Active tt vs. Placebo)	20/9	13/10	19.5/8.1	12/4	10/5	15.0/6.1
Achieved BP (mm Hg) with active treatment	150/85	152/76	167/87	143/64	151/79	144/78
Mean follow-up (years)	4.3	5.8	2.1	4.5	2.0	1.8
Percent Reduction in Events						
Stroke	36	25[a]	47[a]	33	42[a]	30
CAD	20	19	13[b]	27	30	28
CHF	22	—	51[a]	55[a]	29	64[a]
All CVD	29[a]	17[a]	40[a]	32[a]	31[a]	34[a]

[a]Statistically significant.
[b]Myocardial infarction only.
BL, Baseline; *BP,* blood pressure; *CAD,* coronary artery disease; *CHF,* congestive heart failure; *CVD,* cardiovascular disease; *EWPHE,* European Working Party on Hypertension in the Elderly; *HCTZ,* hydrochlorothiazide; *MRC,* Medical Research Council; *SBP,* systolic blood pressure; *STOP,* Swedish Trial in Old Patients; *tt,* treatment.

și fragilitatea majoră au fost de fapt criteriile de excludere pentru acest studiu. Prin urmare, constatările sale nu pot fi extinse la pacienții în vârstă fragili, cu comorbiditate importantă și care iau mai multe medicamente. Pentru a evalua efectele tratamentului mai mult sau mai puțin agresiv la acești pacienți, sunt necesare studii clinice care includ subiecți hipertensivi fragili foarte în vârstă.

Nivelurile țintă ale tensiunii arteriale ale tratamentului farmacologic

Raportul grupului de experți [83] afirmă că există unele dovezi că stabilirea unui obiectiv TAS mai mic de 140 mm Hg la pacienții de peste 60 de ani nu oferă niciun beneficiu suplimentar în comparație cu un obiectiv mai mare TAS de 140 până la 160 mm Hg sau 140 până la 149 mm Hg.

Într-o abordare similară, ghidurile europene din 2013 au precizat că la vârstnicii hipertensivi cu TAS mai mare de 160 mm Hg, există dovezi solide care să recomande reducerea TAS între 150 și 140 mm Hg. [13]

Aceste recomandări sunt acum contestate de Studiul de intervenție al presiunii arteriale sistolice (SPRINT) publicat recent. [89] Acest studiu, realizat la pacienți cu risc cardiovascular ridicat și care utilizau deja medicamente antihipertensive, a arătat că țintirea unei TAS de 120 mm Hg a dus la evenimente cardiovasculare mai scăzute și mortalitate totală în comparație cu pacienții care vizează o TAS de 140 mm Hg; acest rezultat a fost observat și în subgrup (75 de ani și peste chiar și la cei cu un anumit grad de fragilitate). [89a]

Cu toate acestea, în studiul SPRINT, pacienții foarte în vârstă cu fragilitate avansată, declin cognitiv, pierdere a autonomiei și care trăiesc într-un azil de bătrâni au fost excluși. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată, istoric de accident vascular cerebral și diabet au fost, de asemenea, excluși din acest studiu. De asemenea, trebuie subliniat că grupul „țintă 120” a prezentat o creștere semnificativă a hipotensiunii, sincopei, anomaliilor electrolitice și insuficienței renale, cu alte cuvinte, reacții adverse care sunt susceptibile de a fi amplificate la pacienții foarte în vârstă și cu atât mai mult dacă sunt fragili. Astfel, deși studiul SPRINT poate avea un important impact în managementul hipertensiunii arteriale chiar și la pacienții în vârstă, este dificil de extrapolat concluziile acestui studiu la indivizi foarte bătrâni fragili și polimorbidi.

Recent, un grup de experți în hipertensiune arterială și medicină geriatrică a propus câteva reguli generale pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la persoanele foarte în vârstă cu pierderea parțială sau totală a autonomiei y [89b] : Acest grup sugerează ca deciziile terapeutice să fie precedate de:

- Informații exacte despre capacitatea funcțională și statusul cognitiv;
- Atenție la administrarea de medicamente multiple atât de frecvente în acest strat de vârstă;
- Stratificarea stării de fragilitate prin una dintre metodele rapide disponibile.

În plus, grupul a propus „În timp ce se păstrează <150 mm Hg TA sistolică ca țintă bazată pe dovezi, din motive de siguranță, medicamentele antihipertensive ar trebui reduse sau chiar oprite dacă TA sistolice este scăzută la <130 mm Hg, păstrând astfel valorile de 150 până la 130 mm Hg în timpul tratamentului ca interval de siguranță”.

Există medicamente specifice pentru pacienții vârstnici hipertensivi?

În 2003, raportul JNC 7 [18] au recomandat cinci clase de medicamente (diuretice tiazidice și de tip tiazidic, inhibitori ECA, blocante ale canalelor de calciu [CCB] sau blocante ale receptorilor angiotensinei II [BRA]) pentru a fi luate în considerare ca terapie inițială, deși au recomandat diureticele de tip tiazidic ca terapie inițială pentru majoritatea pacienților fără indicații convingătoare pentru o altă clasă. În 2014, raportul JNC 8 [83] selecția recomandată dintre patru clase specifice de medicamente: (inhibitori ai ECA, ARB, CCB, diuretice). În plus, raportul JNC 8 a recomandat clase specifice de medicamente bazate pe evaluarea dovezilor pentru subgrupuri rasiale, boli renale cronice și diabetici. Astfel, schimbarea majoră, între rapoartele JNC 7 și JNC 8, este neincluderea beta- blocantelor în lista tratamentului de primă linie din raportul JNC 8, cu excepția prezenței convingătoarelor asociate.

indicații cum ar fi antecedente de infarct miocardic, angină cronică sau insuficiență cardiacă. De fapt, sa sugerat că beta-blocantele ar putea să nu fie la fel de eficiente ca alte clase de medicamente în reducerea accidentului vascular cerebral, în special la pacienții vârstnici. [90]

Majoritatea pacienților în vârstă cu hipertensiune arterială vor avea nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a controla TA. Cu toate acestea, este de preferat să începeți cu o monoterapie. [89b] Astfel, deși ghidurile actuale sugerează luarea în considerare a terapiei combinate inițiale la pacienții selectați cu hipertensiune arterială, în special cei care sunt cu cel puțin 20 mm Hg peste obiectivul TAS, aceasta este o strategie în mare măsură netestată la pacienții în vârstă care nu au luat niciodată terapie antihipertensivă.

Terapia combinată, în special printre cei foarte în vârstă și cei cu comorbidități importante, poate fi asociată cu un risc crescut de efecte adverse. Suplimentarea atentă și adăugarea de medicamente este prudentă, mai ales în situația de vârstă înaintată, insuficiență renală sau în rândul celor care prezintă risc de hipotensiune arterială simptomatică sau căderi. Orientările franceze propun să nu se depășească trei medicamente antihipertensive la pacienții foarte în vârstă. [91]

În ceea ce privește tipul terapiei combinate, dovezile actuale sunt foarte slabe. Studiul Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapia combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolice (ACCOMPLISH) [92] a fost conceput pentru a testa ipoteza că tratamentul cu un inhibitor ACE (benazepril) combinat cu un CCB (amlodipină) ar avea rezultate mai bune decât același inhibitor ACE combinat cu un diuretic tiazidic (hidroclorotiazidă) la 11506 pacienți cu hipertensiune arterială sistoică și alte caracteristici cu risc ridicat. Deși, din punct de vedere tehnic, acesta nu a fost un studiu asupra persoanelor în vârstă, 66% dintre toți pacienții randomizați aveau cel puțin 65 de ani la momentul inițial și 41% aveau cel puțin 70 de ani. La cei peste 65 și 70 de ani, grupul inhibitor ACE + CCB a fost asociat cu aproximativ 20% mai puține evenimente CV.

Studiul COLM Investigators folosind un design PROBE (prospective randomized open blinded endpoint) a comparat ARB cu un CCB cu ARB cu un diuretic la pacienții japonezi cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 de ani. [93,94] În acest studiu nu a fost găsită nicio diferență în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare între grupurile examinate. [93] Analiza secundară prespecificată a efectelor vârstei, a evidențiat un risc mai mic de accident vascular cerebral la pacienții hipertensivi mai în vârstă (75 până la 84 de ani) care au primit combinația ARB + BCC decât cei cărora li sa administrat combinația ARB + diuretic, pentru o reducere similară a TA. [94]

ALTE PROBLEME IMPORTANTE LA PACIENȚII HIPERTENSIVI VÂTRÂNI

Hipotensiunea posturală și scufundarea nocturnă

Persoanele în vârstă sunt în special predispuse la hipotensiune ortostatică . Hipotensiunea ortostatică, care este frecventă odată cu înaintarea în vârstă, a fost legată de risc crescut de mortalitate, evenimente cardiovasculare și căderi. [95-98] Din 1994, Grupul Național de Educație pentru Hipertensiune arterială [99] a sugerat că TA în picioare ar trebui, de asemenea, măsurată și utilizată pentru a evalua obiectivele tratamentului la pacienții în vârstă, astfel încât această recomandare să fie acum inclusă în toate recomandările ulterioare.

Având în vedere riscul de hipotensiune posturală simptomatică potențială , sincopă și căderi la pacienții mai în vârstă, terapia antihipertensivă trebuie deseori inițiată cu doze mai mici decât cele utilizate la pacienții mai tineri. La pacienții mai în vârstă, dozele de medicamente ar trebui să fie crescute și medicamentele adăugate cu precauție, în special la cei cu fragilitate însoțitoare și comorbidități semnificative . Hipotensiunea posturală simptomatică poate limita capacitatea de a atinge obiectivul TA în șezut la unii pacienți. În acest caz, este important să cântăriți cu atenție riscurile și beneficiile terapiei antihipertensive intensificate. Dacă anumiți agenți sau combinații de agenți conduc sau nu la un risc mai mare de hipotensiune arterială posturală la pacienții în vârstă rămâne neclar, dar trebuie avut în vedere că în studiul ACOMPLISH, tratamentul a fost

titrat la fiecare 2 săptămâni la începutul studiului, fără evenimente nefavorabile. [92] De remarcat, studii recente au arătat că, într-o populație bătrână fragilă, nu numai hipotensiunea ortostatică, ci și creșterea TAS în poziție verticală este asociată cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară mai mare, independent de nivelul tensiunii arteriale în șezut și de comorbiditățile majore. [100] De remarcat, hipertensiunea ortostatică apare frecvent la acești pacienți fragili foarte bătrâni și, prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să ia în considerare nu numai scăderea, ci și creșterea tensiunii arteriale atunci când se ridică în picioare. [100]

TA este măsurată în mod obișnuit în timpul orelor de veghe; prin urmare, există îngrijorarea că unii pacienți mai vârstnici aflați sub terapie antihipertensivă pot avea o „scădere" exagerată nocturnă a TA, ceea ce duce la hipoperfuzie cerebrală. Acești pacienți sunt deseori denumiți „căsători excesivi" și au un risc mai mare de evenimente CV în unele studii. Într-un substudiu de monitorizare ambulatorie a TA al Syst-Eur, beneficiul pentru reducerea riscului de accident vascular cerebral în grupul de tratament activ a fost limitat la acei pacienți care au menținut o TAS medie pe timp de noapte de 130 mm Hg sau mai mare. [101] Într-un alt studiu de monitorizare ambulatorie a TA, efectuat în Japonia, pacienții vârstnici hipertensivi cu boală cerebrovasculară ischemică cronică care au prezentat o „scădere" nocturnă mai pronunțată a tensiunii arteriale la terapie au avut mai multe șanse de a avea recurență a accidentului vascular cerebral și noi leziuni ischemice silențioase la imagistica cerebrală, în comparație cu cei care nu „scădea" noaptea. [102] Studiile clinice viitoare care utilizează monitorizarea ambulatorie a TA de 24 de ore sunt necesare pentru a clarifica în continuare această problemă.

Deficiență cognitivă

Mai multe studii observaționale au găsit o asociere între tensiunea arterială crescută la vârsta mijlocie și riscul de afectare cognitivă. În studiul Framingham, o tensiune arterială ridicată detectată cu 20 de ani în urmă a fost invers legată de performanța cognitivă în rândul subiecților hipertensivi netratați. [103] De la această observație inițială, majoritatea studiilor epidemiologice au confirmat această relație dintre hipertensiune arterială și declinul cognitiv. Prin urmare, Studiul Honolulu-Asia Aging, care a urmărit 3735 de subiecți timp de peste 30 de ani, a arătat că riscul de declin cognitiv la vârsta de 78 de ani a crescut odată cu nivelul SBP măsurat cu 25 de ani mai devreme. [15] Într-un studiu fundamental în domeniu, Skoog et al, [104] au arătat că pacienții cu hipertensiune arterială au dezvoltat mai frecvent demență, cu 10 până la 15 ani mai târziu decât subiecții normotensivi . Pe o perioadă de urmărire și mai scurtă de 4 ani, studiul EVA (Epidemiology of Vascular Aging) a constatat că riscul de declin cognitiv mai mare în rândul pacienților cu hipertensiune cronică netratată (odds ratio = 6) în comparație cu un grup normotensiv. [105] Cu toate acestea, o astfel de relație între nivelurile TA și declinul cognitiv la populațiile mai în vârstă nu a fost observată în alte studii clinice. [106.107] Durata hipertensiunii, nivelul TA , profilul cognitiv și testarea, precum și diferențele în populația testată pot contribui la explicarea discrepanțelor în ceea ce privește relația dintre hipertensiune arterială și declinul cognitiv. În plus, relația dintre hipertensiune și funcția cognitivă este probabil mai complexă decât o relație liniară simplă, ceea ce duce să sugereze că nivelul TA la mijlocul vârstei este mai important ca factor de risc pentru afectarea cognitivă și demența la sfârșitul vieții decât nivelurile TA evaluate la sfârșitul vieții. Mai mult, a fost ridicată ipoteza unei afectări vasculare, independent de nivelul tensiunii arteriale. Deși nivelurile TA pot fi scăzute prin terapia antihipertensivă, modificările vasculare (cauzate parțial de hipertensiune arterială) într-un proces prelungit, de un deceniu, sunt mai puțin sensibile la terapia antihipertensivă la sfârșitul vieții din cauza stadiului lor deja avansat înainte de o astfel de intervenție. Unele studii au arătat că markerii îmbătrânirii arteriale pot identifica subiecții cu risc mai mare de declin cognitiv, în timp ce tensiunea arterială singură nu pare să aibă o valoare predictivă semnificativă. [108-112]

Tulburarea cognitivă a fost inclusă ca rezultat prespecificat în mai multe studii de tratament antihipertensiv la

adulti in varsta. Mai multe dintre aceste studii au arătat absența oricărei diferențe între tratamentul activ și placebo [113-115] în evoluția declinului cognitiv și prevenirea bolilor neurodegenerative. Pentru prima dată, un efect benefic a fost găsit în proiectul de demență vasculară, un substudiu inclus în Syst-Eur. [116] Tratamentul activ (cu un CCB dihidropiridină plus un inhibitor al ECA și/sau un diuretic, după caz) a redus incidența demenței cu 50% în comparație cu placebo. Cazurile identificate de demență au fost evaluate în continuare cu imagistica cerebrală și s-a părut că incidența bolii Alzheimer și a demenței vasculare a fost redusă cu terapia activă. Într-o urmărire deschisă a Syst-Eur, care a prelungit perioada de observație cu aproximativ 4 ani, incidența demenței a fost redusă cu 55% cu tratamentul activ. [117] Un efect benefic al tratamentului activ a fost observat și în studiul SCOPE folosind un ARB în comparație cu grupul placebo. [118] În studiul Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), tratamentul antihipertensiv nu a redus semnificativ incidența demenței. [20] În a doua analiză a HYVET, un model dinamic de cogniție care permite clasificarea tuturor rezultatelor (înrăutățire cognitivă, -îmbunătățire a stabilității sau deces) a permis să detecteze simultan diferențe mici, dar consistente între grupurile de tratament și de control (în favoarea tratamentului) în rândul persoanelor foarte în vârstă tratate pentru hipertensiune arterială. [119]

Meta-analize recente au încercat să evalueze efectul tratamentului antihipertensiv, dar și diferența potențială dintre diferitele medicamente antihipertensive în declinul cognitiv și prevenirea demenței. Într-o meta-analiză publicată în 2011, [120] Staessen și colegii săi au analizat rezultatele a opt studii controlate cu placebo, care au raportat rezultate privind prevenirea demenței prin medicamente antihipertensive. La regruparea tuturor studiilor, tratamentul antihipertensiv nu a redus riscul. Autorii acestei meta-analize au observat, totuși, un efect benefic pentru studiile care utilizează un tratament activ cu un diuretic sau un blocant al canalelor de calciu (-18%; $p = 0{,}022$), dar niciun efect atunci când a fost utilizat un inhibitor ECA sau un ARB (+1%; $p = 0{,}91$). O revizuire sistematică mai recentă a evaluat efectele tratamentului antihipertensiv asupra cogniției (19 studii randomizate) și asupra incidenței demenței (11 studii), la pacienții hipertensivi fără tulburări cerebrovasculare anterioare. [121] În plus, a fost utilizată o meta-analiză de rețea pentru comparațiile dintre clasele de antihipertensive. Această analiză a găsit beneficii ale terapiei antihipertensive asupra cogniției și prevenirii demenței în studiile observaționale, dar efectul asupra prevenirii demenței nu a fost semnificativ atunci când au fost analizate numai studiile randomizate. Interesant este că această meta- analiză a constatat că ARB-urile au fost mai eficiente în prevenirea demenței și a declinului cognitiv decât beta-blocantele, diureticele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, în ciuda schimbării medii similare a tensiunii arteriale. Luate împreună, aceste rezultate arată că efectele protectoare împotriva declinului cognitiv și a demenței medicamentelor antihipertensive rămân nedeterminate. Niciunul dintre studiile prezente, deși bine conceput, nu are suficientă putere statistică pentru a examina efectele pe termen lung ale antihipertensivelor . Acest tip de studiu clinic ar trebui considerat de o importanță majoră în ceea ce privește sănătatea publică din cauza creșterii dramatice a populației în vârstă și, prin urmare, a incidenței bolilor neurodegenerative și cerebrovasculare.

REZUMAT

Hipertensiunea arterială este foarte frecventă la persoanele în vârstă și este asociată cu o morbiditate și mortalitate considerabilă. Deoarece îmbătrânirea este asociată cu scăderea proprietăților elastice arteriale, hipertensiunea arterială la pacienții vârstnici se caracterizează prin creșterea presiunii sistolice și a pulsului cu DBP scăzută. Creșterea TAS la pacienții în vârstă nu este adesea controlată în mod optim. Cu toate acestea, la persoanele foarte bătrâne fragile, TA scăzută este, de asemenea, asociată cu o mortalitate mai mare, în special la cei cu mai multe regimuri de medicamente.

Managementul persoanelor vârstnice cu hipertensiune arterială ar trebui să includă în principal activități fizice adaptate stării generale și contextului cultural al pacientului și evitarea consumului excesiv de alcool. Restricția de sodiu și pierderea în greutate ar putea avea efecte negative la cei foarte bătrâni și ar trebui propuse cu mare precauție. Există dovezi substanțiale care susțin valoarea utilizării medicamentelor antihipertensive la majoritatea pacienților vârstnici cu hipertensiune arterială, în special la cei cu TAS inițială mai mare de 160 mm Hg. Sunt necesare date suplimentare la pacienții cu creștere moderată a PAS (140 până la 159 mm Hg) și la persoanele foarte în vârstă fragile care au fost excluse în mod sistematic din studiile clinice. Spre deosebire de pacienții mai tineri, medicamentele antihipertensive la adulții în vârstă ar trebui inițiate la doze mai mici și ca monoterapie și trebuie crescute mai treptat, cu monitorizare atentă a hipotensiunii posturale și a altor evenimente adverse potențiale. Dacă inițierea terapiei cu o anumită clasă de medicamente antihipertensive oferă rezultate superioare, rămâne neclar, deoarece studiile care demonstrează o reducere a evenimentelor la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială au folosit în principal diuretice de tip tiazidic, inhibitori ai ECA, BRA și CCB ca terapie de primă linie. Obiectivele optime ale TA la pacienții în vârstă rămân neclare. Datele actuale ar sugera că raportul risc/beneficiu pentru terapia antihipertensivă este, în general, favorabil cu tratamentul la o PAS mai mică de 150 mm Hg. Studiul recent SPRINT sugerează că o țintă mai mică de SBP ar putea oferi efecte benefice chiar și la subiecții cu vârsta peste 75 de ani. Cu toate acestea, în acest ultim studiu, indivizii mai fragili au fost excluși. În plus, în populația de pacienți mai în vârstă, este imperativ ca studiile viitoare planificate să se concentreze nu numai pe reducerea riscului relativ, ci și asupra reducerii absolute a riscului, inclusiv asupra numărului necesar pentru tratare.

Având în vedere prevalența ridicată a hipertensiunii arteriale la pacienții în vârstă, cu o probabilitate mai mare de apariție a evenimentelor cardiovasculare, identificarea și tratamentul TA crescută la adulții în vârstă rămâne o prioritate majoră în sănătate, mai ales că beneficiul absolut al scăderii TA la această populație de pacienți îl depășește probabil pe cel al oricărei alte grupe de vârstă. În cele din urmă, trebuie remarcat faptul că hipertensiunea arterială trebuie gestionată dintr-o perspectivă pe parcursul vieții. Acest lucru subliniază necesitatea diagnosticării în timp util și a unui tratament adecvat al TA crescută la vârste mai fragede, care ar avea potențialul de a afecta pozitiv starea funcțională și calitatea vieții la bătrânețe. [122]

Referințe

1. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. Povara hipertensiunii la adulți în Statele Unite 1999-2000. *Hipertensiune arterială* . 2004;44:398-404.
2. Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Brown TM, et al. Statistici privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral - actualizare 2010. Un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2010;121:e46-e215.
3. Mozaffarian D, Benjamin E, Go AS, et al. Actualizarea Statisticilor pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-2015. Un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2015;131:e29-e322.
4. Institutul Național pentru Îmbătrânire. National Institutes of Health. Sănătate globală și îmbătrânire. Publicația NIH nr. 11-7737. Washington DC: Organizația Mondială a Sănătății, 2011.
5. Sănătate pe scurt Indicatorii 2009-OCDE. www.oecd.org/health/health-systems/health- dintr-o privire-19991312.htm . Ultima accesare în ianuarie 2016.
6. Actualizare statistică pentru inimă și accident vascular cerebral, 2005. Dallas, TX: Asociația Americană a Inimii; 2004.
7. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Tendințele SUA în prevalență, conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale, 1988-2008. *JAMA* . 2010;303:2043-2050.
8. Vasan R, Beiser A, Seshadri S, et al. Risc rezidual pe parcursul vieții pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale la femei și bărbați de vârstă mijlocie: Studiul Framingham Heart. *JAMA* . 2002;287:1003-1010.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, și colab. Fragilitate la adulții în vârstă: dovezi pentru un fenotip. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* . 2001;56:146-156.
10. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. Grupul operativ IANA pentru evaluarea fragilității persoanelor în vârstă în practica clinică. *J Nutr Health Aging* . 2008;12:29-37.
11. Safar ME, Levy BI. Struijker-Boudier. Perspective actuale asupra rigidității arteriale și a presiunii pulsului în hipertensiune arterială și boli cardiovasculare. *Circulația* . 2003;107:2864-2869.
12. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Relația dintre tensiunea arterială și riscul de boli cardiace coronare se schimbă odată cu îmbătrânirea? Studiul Framingham Heart. *Circulația* . 2001;103:1245-1249.
13. Autori/Task Force M, Mancia G, Fagard R, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru gestionarea -hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* . 2013;34:2159-2219.
14. Alagiakrishnan K, Juby A, Hanley D, Tymchak W, Sclater A. Rolul factorilor vasculari în osteoporoza. *J Gerontol* . 2003;58:362-366.
15. Launer L, Ross GW, Petrovitch H, et al. Tensiunea arterială la mijlocul vârstei și demența: studiul privind îmbătrânirea Honolulu-Asia. *Neurobiol Îmbătrânire* . 2000;21:49-55.
16. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, De Laet C. Tensiunea arterială la vârsta adultă și speranța de viață cu boli cardiovasculare la bărbați și femei: analiză. *Hipertensiune arterială* . 2005;46:280-286.

17. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Pannier B, Guize L. Rolul factorilor de risc modificabili în speranța de viață la vârstnici. *J Hipertens* . 2005;23:1803-1808.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2572.
19. Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale, Turnbull F, Neal B și colab. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la adulții mai în vârstă și mai tineri: meta-analiză a studiilor randomizate. *BMJ* . 2008;336:1121-1123.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. *N Engl J Med* . 2008;358:1887-1898.
21. Berrut G, Andrieu S, Araujo De Carvalho I, et al. Promovarea accesului la inovare pentru persoanele în vârstă fragile. Atelier IAGG (Asociația Internațională de Gerontologie și Geriatrie), OMS (Organizația Mondială a Sănătății) și SFGG (Societe Francaise de Geriatrie et de Gerontologie) — Atena 20–21 ianuarie 2012. *J Nutr Health Aging* . 2013;17:688-693.
22. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, Strandberg TE, Petrovic M. Polypharmacy in the Aging Patient: Management of Hypertension in Octogenarians. *JAMA* . 2015;314:170-180.
23. Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Tensiunea arterială și riscul de boală coronariană : Studiul Framingham. *Dis Piept* . 1969;56:43-62.
24. Al cincilea raport al Comitetului Național Mixt pentru Detectare. Evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC-V). *Arch Intern Med* . 1993;153:154-183.
25. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Impactul diferențial al nivelului tensiunii arteriale sistolice și diastolice asupra stadializării JNC-VI. *Hipertensiune arterială* . 1999;34:381-385.
26. Safar ME, Levy BI. Struijker-Boudier. Perspective actuale asupra rigidității arteriale și a presiunii pulsului în hipertensiune arterială și boli cardiovasculare. *Circulația* . 2003;107:2864-2869.
27. O'Rourke MF, Frolich ED. Presiunea pulsului: este acesta un factor de risc util din punct de vedere clinic ? *Hipertensiune arterială* . 1999;34:372-374.
28. Lakatta E. Îmbătrânirea arterială și cardiacă: acționari majori în întreprinderile cu boli cardiovasculare: partea a III-a: indicii celulare și moleculare pentru îmbătrânirea cardiacă și arterială. *Circulația* . 2003;107:490-497.
29. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinanți ai progresiei accelerate a rigidității arteriale la subiecții normotensivi și la subiecții hipertensivi tratați pe o perioadă de 6 ani. *Circulația* . 2002;105:1202-1207.
30. Benetos A, Buatois S, Salvi P, et al. Valorile tensiunii arteriale și ale vitezei undei de puls la vârstnicii instituționalizați cu vârsta de 80 de ani și peste: valoarea de bază a studiului PARTAGE. *J Hipertens* . 2010;28:41-50.
31. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Este presiunea pulsului utilă în prezicerea riscului de boală coronariană? *Circulația* . 1999;100:354-360.
32. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Model alterat de tensiune arterială legat de vârstă în diabetul de tip 1. *Circulația* . 2004;110:1076-1082.
33. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Diabetul zaharat non-insulinodependent și concentrațiile de glucoză și insulină a jeun sunt asociate cu indici de rigiditate arterială. Studiul ARIC. *Circulația* . 1995;91:1432-1443.
34. Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA și colab. Diabetul, presiunea pulsului și mortalitatea cardiovasculară: Studiul Hoorn. *J Hipertens* . 2002;20:1743-1751.
35. Khattar RS, Swales JD, Dore C, Senior R, Lahiri A. Efectele îmbătrânirii asupra semnificației prognostice a presiunii sistolice, diastolice și pulsului ambulatoriu în hipertensiunea esențială. *Circulația* . 2001;104:783-789.
36. 2003 Societatea Europeană de Hipertensiune – Comitetul pentru Ghid al Societății Europene de Cardiologie. Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale. *J Hipertensiune arterială* . 2003;21:1011-1053.
37. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Componenta pulsatilă versus constantă a tensiunii arteriale: o analiză transversală și o analiză prospectivă a mortalității cardiovasculare. *Hipertensiune arterială* . 1989;13:392-400.
38. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, et al. Presiunea pulsului determinată sfigmomanometric este un predictor independent puternic al evenimentelor recurente după infarctul miocardic la pacienții cu funcția ventriculară stângă afectată. *Circulația* . 1997;96:4254-4260.
39. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Creșterea presiunii pulsului și riscul de insuficiență cardiacă la vârstnici. *JAMA* . 1999;281:634-639.
40. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Presiunea pulsului, un predictor al mortalității cardiovasculare pe termen lung . *Hipertensiune arterială* . 1997;30:1410-1415.
41. Kengne AP, Czernichow S, Huxley R, și colab. Variabilele tensiunii arteriale și riscul cardiovascular noi constatări de la ADVANCE. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:399-404.
42. Bangalore S, Messerli FH, Franklin SS, Mancia G, Champion A, Pepine CJ. Presiunea pulsului și riscul de rezultate cardiovasculare la pacienții cu hipertensiune arterială și boală coronariană: o analiză INTERNATIONAL VErapamil SR-trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* . 2009;30:1395-1401.
43. Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, et al. Patru indici de tensiune arterială și riscul de accident vascular cerebral și infarct miocardic la bărbați și femei japoneze. O meta-analiză a 16 studii de cohortă. *Circulația* . 2009;119:1892-1898.
44. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Presiunea pulsului și mortalitatea cardiovasculară la subiecții normotensivi și hipertensivi. *Hipertensiune arterială* . 1998;32:560-564.
45. de Simone G, Roman MJ, Alderman MH, Galderisi M, de Divitiis O, Devereux RB. Este presiunea mare a pulsului un marker al bolii cardiovasculare preclinice? *Hipertensiune arterială* . 2005;45:575-579.
46. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al. Colaboratori Proiect INDANA. Componenta tensiunii arteriale pulsatilă ca predictor al mortalității în hipertensiune arterială: o meta-analiză a grupurilor de control din studiile clinice. *J Hipertens* . 2002;20:145-151.
47. Bergman H, Hogan D, Karunananthan S. Fragilitate: un concept relevant din punct de vedere clinic? *Can J Geriatrie* . 2008;11:124-128.
48. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, Mayeda ER, Peralta CA, Haan MN. Asocierea tensiunii arteriale și a mortalității diferă prin viteza de mers auto-raportată la latinii mai în vârstă. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* . 2012;67:977-983.
49. Ogliari O, Westendorp RGJ, Muller M, et al. Tensiunea arterială și riscul de mortalitate pe 10 ani în studiul de cohortă Milan Geriatrics 75+. *Vârsta Îmbătrânire* . 2015;44:932-937.
50. Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortalitatea și evenimentele cardiovasculare sunt cel mai bine prezise prin amplificarea scăzută a presiunii pulsului central/periferic, dar nu prin nivelurile crescute ale tensiunii arteriale la subiecții vârstnici din azilul de bătrâni: studiul PARTAGE. *J Am Coll Cardiol* . 2012;60:1503-1511.
51. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Regândirea asocierii hipertensiunii arteriale cu mortalitatea la adulții în vârstă: impactul fragilității. *Arch Intern Med* . 2012;172:1162-1168.
52. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, et al. Efectele tensiunii arteriale scăzute la pacienții vârstnici cu deficiențe cognitive tratați cu medicamente antihipertensive. *JAMA Intern Med* . 2015;175:578-585.
53. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Tratamentul cu mai multe medicamente pentru tensiune arterială , a atins tensiunea arterială și mortalitatea la rezidenții mai în vârstă din azilul de bătrâni. *JAMA Intern Med* . 2015;175:989-995.
54. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Tratamentul hipertensiunii arteriale la cei mai bătrâni. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:433-441.
55. Mannucci PM, Nobili A. REPOSI Investigatori: multimorbiditate și polifarmacie la vârstnici: lecții de la REPOSI. *Intern Emerg Med* . 2014;9:723-734.
56. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. Grupul de lucru pentru geriatrie al Agenției Italiene pentru Medicamente. Prevalența ridicată a prescrierii de medicamente de proastă calitate la persoanele în vârstă: un raport la nivel național al Agenției Italiene pentru Medicamente (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* . 2014;69:430-437.
57. Goldberg R, Mabee J, Chan L și colab. Interacțiuni medicament-medicament și boală medicamentoasă în ED: analiza unei populații cu risc ridicat. *Am J Emerg Med* . 1996;14:447-450.
58. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, et al. Evenimentele adverse ale medicamentelor ca cauză de spitalizare la adulții în vârstă. *Drug Saf* . 2012;35(Suppl 1):29-45.
59. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Reacții adverse la medicamente la persoanele în vârstă: detecție și prevenire. *Îmbătrânirea drogurilor* . 2012;29:453-462.
60. Hutchison LC, O'Brien CE. Modificări ale farmacocineticii și farmacodinamicii la pacientul vârstnic. *J Pharm Prac* . 2007;20:4-12.
61. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Criterii explicite pentru determinarea utilizării inadecvate a medicamentelor la rezidenții azilului de bătrâni. *Arch Intern Med* . 1991;151:1825-1832.
62. Grupul de experți al Societății Americane de Geriatrie 2012 pentru actualizarea criteriilor de bere. Societatea Americană de Geriatrie a actualizat criteriile de bere pentru utilizarea potențial inadecvată a medicamentelor la adulții în vârstă. *J Am Geriatr Soc* . 2012;60:616-631.
63. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, și colab. Dezvoltarea și validarea unui instrument de îmbunătățire a prescripției la vârstnici. *Can J Clin Pharmacol* . 2000;7:103-107.
64. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Instrument de screening al rețetelor persoanelor în vârstă) și START (Instrument de screening pentru a alerta medicii cu privire la tratamentul corect). Validarea consensului. *Int J Clin Pharmacol Ther* . 2008;46:72-83.
65. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor M, Ryan C, Gallagher P. Criterii STOPP/START pentru prescrierea potențial inadecvată la persoanele în vârstă: versiunea 2. *Age Aging* . 2015;44:213-218.
66. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP și colab. O metodă de evaluare a adecvării terapiei medicamentoase . *J Clin Epidemiol* . 1992;45:1045-1051.
67. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale de experiment. Partea 1. Măsurarea tensiunii arteriale la oameni: o declarație pentru profesioniști din sub-comitetul de educație profesională și publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:142-161.
68. Stevens LA, Levey AS. Implicațiile clinice ale estimarii ecuațiilor pentru rata de filtrare glomerulară. *Ann Intern Med* . 2004;141:959-961.
69. Zhang Y, Agnoletti D, Xu Y, Wang JG, Blacher J, Safar ME. Viteza undei puls carotido-femural la vârstnici. *J Hipertens* . 2014;32:1572-1576.
70. Institutul Național pentru Îmbătrânire. National Institutes of Health. Sănătate globală și îmbătrânire. Publicația NIH nr. 11-7737. Washington DC: Organizația Mondială a Sănătății, 2011.
71. O privire asupra sănătății Indicatorii 2009-OCDE: www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.oecd.org%2Fhealth%2Fhe alth-systems%2F44117530.pdf&ei=DvK7VN7SJMXkasibgrAI&usg=AFQjCNHKC9qNe87Gdi -BIi_VTS0dfWpigg&bvm=bv.83829542,d.d2s&cad=rja . Accesat ultima dată în octombrie 2015.
72. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Ghidurile de practică clinică și calitatea îngrijirii pentru pacienții în vârstă cu boli comorbide multiple: implicații pentru plata pentru performanță. *JAMA* . 2005;294:716-724.
73. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, et al. Dezvoltarea CRIteria pentru a evalua utilizarea adecvată a medicamentelor în rândul pacienților vârstnici complexi (CRIME) proiect: justificare și metodologie . *Îmbătrânirea drogurilor* . 2009;26(Suppl 1):3-13.
74. Abellan van Kan G, Rolland Y, Houles M, et al. Evaluarea fragilității la adulții în vârstă. *Clin Geriatr Med* . 2010;26:275-286.
75. Onder G, Lattanzio F, Battaglia M, et al. Riscul de reacții adverse la medicamente la pacienții în vârstă: dincolo de metabolismul medicamentului. *Curr Drug Metab* . 2011;12:647-651.
76. Lampela P, Hartikainen S, Lavikainen P, et al. Efectele evaluării medicamentelor ca parte a unei evaluări geriatrice cuprinzătoare asupra consumului de droguri pe o perioadă de 1 an: un studiu de intervenție bazat pe populație. *Îmbătrânirea drogurilor* . 2010;27:507-521.
77. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ și colab. Documentul de consens al experților ACCF/AHA 2011 privind hipertensiunea la vârstnici: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Clinical Expert Consensus Documents dezvoltat în colaborare cu Academia Americană de Neurologie, Societatea Americană de Geriatrie, Societatea Americană pentru Cardiologie Preventivă, Societatea Americană de Hipertensiune, Societatea Americană de Nefrologie, Asociația Europeană a Cardiologilor și Societatea Europeană de Cardiologie. *J Am Soc Hypertens* . 2011;5:259-352.
78. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA și colab. Restricția de sodiu și pierderea în greutate în tratamentul hipertensiunii arteriale la persoanele în vârstă: un studiu controlat randomizat de intervenții nonfarmacologice la vârstnici (TONE). Grupul de cercetare în colaborare Tone. *JAMA* . 1998;279:839-846.
79. Appel L, Moore T, Obarzanek E, et al. Efectul tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale: rezultate din studiul clinic randomizat Abordări dietetice pentru stoparea hipertensiunii (DASH). *N Engl J Med* . 1997;336:1117-1124.
80. Amati F, Dubé J, Shay C, Goodpaster B. Efecte separate și combinate ale antrenamentului și scăderii în greutate asupra eficienței exercițiului și oxidării substratului. *J Appl Physiol* . 2008;105:825-831.
81. Thomas D. Pierderea masei musculare scheletice în îmbătrânire: examinarea relației dintre foamete , sarcopenie și cașexie. *Nutriție clinică* . 2007;26:389-399.
82. Sparling PB, Howard BJ, Dunstan DW, Owen N. Recomandări pentru activitatea fizică la adulții în vârstă. *BMJ* . 2015;350:h100.
83. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Ghid bazat pe dovezi pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
84. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortalitatea și morbiditatea rezultă din studiul Grupului de lucru european pentru hipertensiune arterială la vârstnici. *Lancet* . 1985;1:1349-1354.
85. Consiliul de Cercetare Medicală. Studiu de cercetare medicală privind tratamentul hipertensiunii arteriale la adulții în vârstă: rezultate principale. *BMJ* . 1992;304:405-412.
86. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L și colab. Morbiditatea și mortalitatea în studiul suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială (STOP-Hipertensiune arterială). *Lancet* . 1991;338:1281-1285.
87. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. *JAMA* . 1996;265:3255-3264.
88. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Comparație randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolica izolată: anchetatorii studiului hipertensiunii sistolice în Europa (Syst-Eur). *Lancet* . 1997;350:757-764.
89. Grupul de Cercetare SPRINT. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
89a. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Controlul intensiv și standard al tensiunii arteriale și rezultatele bolilor cardiovasculare la adulții cu vârsta ≥ 75 de ani. Un studiu clinic randomizat. *JAMA.* 2016;315:2673-2682.
89b. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. O opinie de expert din partea Societății Europene de Hipertensiune-Grupul de lucru al Societății de Medicină Geriatrică a Uniunii Europene privind managementul hipertensiunii la subiecții foarte bătrâni și fragili. *Hipertensiune arterială* . 2016;67(5):820-825.

90. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Sunt beta-blocantele eficiente ca terapie de primă linie pentru hipertensiune arterială la vârstnici? *JAMA* . 1998;279:1903-1907.
91. Blacher J, Halimi JM, Hanon O. Managementul hipertensiunii la adulți: ghidurile Societății Franceze de Hipertensiune din 2013. *Fundam Clin Pharmacol* . 2014;28:1-9.
92. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotia zidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. *N Engl J Med* . 2008;359:2417-2428.
93. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Combinații de olmesartan și un blocant al canalelor de calciu sau adiuretic la pacienții vârstnici hipertensivi: un studiu randomizat, controlat. *J Hipertens* . 2014;32:2054-2063.
94. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Terapia combinată a hipertensiunii la vârstnici: o analiză de subgrup a combinației de OLMesartan și un blocant sau diuretic al canalelor de calciu la pacienții japonezi vârstnici hipertensivi. *Hipertens Res* . 2015;38:89-96.
95. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ și colab. Hipotensiunea arterială ortostatică și incidența bolii coronariene: studiul Riscul de ateroscleroză în comunități. *Sunt J hipertens* . 2000;13:571-578.
96. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Hipotensiunea ortostatică prezice mortalitatea la bărbații în vârstă: Programul Honolulu Heart. *Circulația* . 1998;98:2290-2295.
97. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. Asocierea dintre hipotensiunea ortostatică și căderile recurente la rezidenții azilului de bătrâni. *Am J Med* . 2000;108:106-111.
98. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Hipotensiunea ortostatică prezice mortalitatea pentru toate cauzele și evenimentele coronariene la persoanele de vârstă mijlocie (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* . 2010;31:85-91.
99. Raportul grupului de lucru al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială privind hipertensiunea la vârstnici. *Hipertensiune arterială* . 1994;23:275-285.
100. Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, Gautier S, Mourad JJ, Benetos A. Evidence for a Prognostic Role of Ortostatic Hypertension on Survival in a Very Old Institutionalized Population. Studiul PARTAGE Anchetatorii. *Hipertensiune arterială* . 2016;67:191-196.
101. Staessen J, Thijs L, Fagard R, et al. Predicția riscului cardiovascular utilizând tensiunea arterială convențională vs. ambulatorie la pacienții mai în vârstă cu hipertensiune arterială sistolice: hipertensiunea sistolica în cercetătorii din Europa. *JAMA* . 1999;282:539-546.
102. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Tensiunea arterială nocturnă și leziunile cerebrovasculare silentioase la japonezii în vârstă. *Accident vascular cerebral* . 1996;26:1373-1378.
103. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Nivelul tensiunii arteriale netratat este invers legat de funcționarea cognitivă: studiul Framingham. *Am J Epidemiol* . 1993;138:353-364.
104. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. Studiu longitudinal de 15 ani al tensiunii arteriale și al demenței. *Lancet* . 1996;347:1141-1145.
105. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Declinul cognitiv la persoanele cu hipertensiune arterială: un studiu longitudinal la vârstnici. Grupul de studiu EVA. Epidemiologia îmbătrânirii vasculare. *Neurologie* . 1999;53:1948-1952.
106. Desmond DW, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Factorii de risc pentru boala cerebrovasculară ca corelați ai funcției cognitive într-o cohortă fără accident vascular cerebral. *Arch Neurol* . 1993;50:162-166.
107. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Tulburări cognitive fără demență la persoanele în vârstă: prevalență, factori de risc vascular, impact asupra dizabilității. Studiul longitudinal italian asupra îmbătrânirii. *J Am Geriatr Soc* . 2000;48:775-782.
108. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Structura și funcția vasculară este corelată cu performanța cognitivă și cu hiperintensitățile substanței albe la pacienții vârstnici hipertensivi cu plângeri subiective de memorie. *Accident vascular cerebral* . 2009;40:1229-1236.
109. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Rigiditatea arterială, creierul și cogniția: o revizuire sistematică. *Aging Res* Rev. 2014;15:16-27.
110. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Progrese în prevenirea bolii Alzheimer și a demenței. *J Int Med* . 2014;275:229-250.
111. Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A, et al. Predicția declinului cognitiv: un scor de risc de demență față de scorurile de risc vascular Framingham. *Neurologie* . 2013;80:1300-1306.
112. Watfa G, Benetos A, Kearney-Schwartz A, et al. anchetatorii studiului PARTAGE. Parametrii hemodinamici arteriali prezic declinul cognitiv pe o perioadă de 2 ani la persoanele cu vârsta peste 80 de ani care trăiesc în aziluri de bătrâni? Studiul PARTAGE. *J Am Med Dir Conf* . univ. 2015;16:598-602.
113. Prince MJ, Bird AS, Blizzard RA și colab. Funcția cognitivă a pacienților în vârstă este afectată de tratamentul antihipertensiv? Rezultatele din 54 de luni ale studiului de tratament al Consiliului de Cercetare Medicală a hipertensiunii arteriale la adulții în vârstă. *BMJ* . 1996;312:801-805.
114. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impactul tratamentului hipertensiunii sistolice izolate asupra variabilelor comportamentale: rezultate din programul hipertensiunii sistolice la vârstnici (SHEP). *Arch Intern Med* . 1994;154:2154-2160.
115. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Efectele scăderii tensiunii arteriale cu terapia per indopril și indapamidă asupra demenței și declinului cognitiv la pacienții cu boală cerebrovasculară. *Arch Intern Med* . 2003;163:1069-1075.
116. Forette F, Seux MI, Staessen JA, et al. Prevenirea demenței în studiul randomizat dublu-orb, controlat cu placebo, hipertensiunii arteriale sistolice în Europa (Syst-Eur). *Lancet* . 1998;352:1347-1351.
117. Rigaud AS, Olde-Rikkert MGM, Hanon O, et al. Medicamente antihipertensive și funcția cognitivă . *Actual Hypertens Rep* . 2002;4:211-215.
118. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. Studiul privind cogniția și prognosticul la vârstnici (SCOPE): principalele rezultate ale studiului randomizat de intervenție dublu-orb. *J Hipertens* . 2003;21:875-876.
119. Peters R, Beckett N, Beardmore R, et al. Modelarea declinului cognitiv în Hypertension in the Very Elderly Trial [HYVET] și tabele de risc propuse pentru utilizarea populației. *PLoS One* . 2010;5:e11775.
120. Staessen JA, Thijs L, Richart T, Odili AN, Birkenhager WH. Studii controlate cu placebo ale terapiilor de scădere a tensiunii arteriale pentru prevenirea primară a demenței. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:e6-e7.
121. Marpillat L, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Clasele antihipertensive, declinul cognitiv și incidența demenței: o meta-analiză de rețea. *J Hipertens* . 2013;31:1073-1082.
122. Strandberg AY, Strandberg TE, Stenholm S, Salomaa VV, Pitkälä KH, Tilvis RS. Tensiunea arterială scăzută la mijlocul vârstei, supraviețuirea, comorbiditatea și calitatea vieții legate de sănătate la bătrânețe: Studiul pentru oamenii de afaceri din Helsinki. *J Hipertens* . 2014;32:1797-1804.

41 Hipertensiunea arterială la afro-americani

George A. Mensah



La nivel mondial, hipertensiunea rămâne un marker puternic, independent al mortalității cardiovasculare și al decesului din toate cauzele. În 2013, tensiunea arterială sistolică (TA) ridicată a cauzat peste 10 milioane de decese la nivel global. [1] În Statele Unite, -hipertensiunea a provocat aproape 397.000 de decese în 2013; o creștere de 61,8% față de anul 2000. [2] Cea mai mare rată de deces ajustată în funcție de vârstă legată de hipertensiune arterială a fost observată la afro-americani, la care rata a fost cu 44% și 42% mai mare decât la hispanici și, respectiv, albii non-hispanici. [2,3] Astfel, hipertensiunea arterială rămâne o contribuție majoră la decesul cauzat de accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, insuficiență renală și boala cardiacă ischemică la afro-americani.

Acest capitol discută epidemiologia hipertensiunii la afro-americani, precum și caracteristicile patofiziologice și strategiile de prevenire, tratament și control al hipertensiunii la această populație. Amploarea și tendințele disparităților în îngrijire și rezultatele clinice sunt explorate, precum și oportunitățile de eliminare a acestor diferențe . De asemenea, este abordat rolul cercetării de implementare și al dovezilor bazate pe practică pentru a informa tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale la afro-americani. Acest capitol nu discută forme specifice de hipertensiune, cum ar fi hipertensiunea legată de sarcină, hipertensiunea de haină albă, hipertensiunea renovasculară sau strategiile pentru detectarea și evaluarea acestora, care sunt abordate în alte secțiuni ale acestei cărți.

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII LA AFRICA-AMERICANI

Factori de risc pentru hipertensiune arterială

Factorii de risc importanți care predispun la hipertensiune includ înaintarea în vârstă, antecedente familiale puternice de hipertensiune arterială , obezitate, inactivitate fizică, aport alimentar ridicat de sodiu, aport scăzut de potasiu alimentar, aport scăzut de vitamina D, consum nociv de alcool, stres psihosocial, statut socioeconomic scăzut, nivel educațional scăzut și trăsături psihologice precum furia și ostilitatea. Acești factori sunt la fel de importanți la afro-americani ca și în alte subgrupuri de populație rasă-etnică . Cu toate acestea, ele capătă o semnificație suplimentară atunci când o prevalență mai mare a oricăruia dintre ele la afro-americani este folosită pentru a explica prevalența mai mare a hipertensiunii în această populație.

Incidența hipertensiunii arteriale

Incidența hipertensiunii este puternic influențată de vârstă, nivelul inițial al TA, definiția hipertensiunii și durata urmăririi . De asemenea, este influențată de sex, rasă, etnie, istoric familial, obezitate, geografie și mai multe riscuri psihosociale, de mediu și biomedicale. Deși studii mai vechi au arătat o incidență mai mare a hipertensiunii arteriale la afro-americani, studii mai recente, atent controlate, de durată mai lungă, prezintă o imagine mai nuanțată. De exemplu, la adulții mai tineri care aveau vârsta cuprinsă între 18 și 30 de ani când au fost recrutați între 1985 și 1986 în cohorta comunitară de dezvoltare a riscului arterei coronariene la adulți tineri (CARDIA), [4] incidenta hipertensiunii arteriale

după 20 de ani de urmărire a fost semnificativ mai mare la afro-americani, în special la femei, chiar și după ajustarea în funcție de vârstă, rasă, ritm cardiac, indice de masă corporală, fumat, antecedente familiale, educație, acid uric, consum de alcool, activitate fizică și -tensiunea arterială sistolica de bază. De exemplu, când vârsta medie era de aproximativ 45 de ani, incidența pe 20 de ani a fost de 34,5% la bărbații de culoare, 37,6% la femeile de culoare, 21,4% la bărbații albi și 12,3% la femeile albe; $p < 0{,}001$. [4] Incidența hipertensiunii a variat, de asemenea, semnificativ în zonele urbane și în funcție de rasă și sex, cu rate mai mari în sud-est și la negri, în special la femeile afro-americane. [4] În Trials of Hypertension Prevention, incidența hipertensiunii arteriale (definită ca TA ≥ 160/95 mm Hg sau administrarea de medicamente antihipertensive) timp de 7 ani de urmărire la afro-americani și albi de vârstă mijlocie a fost aproape identică (25,7% la afro-americani și 25,3% la albi). [5] În studiul multietnic al aterosclerozei, participanții cu vârsta cuprinsă între 45 și 84 de ani la momentul inițial au fost urmăriți pentru o medie de 4,8 ani pentru hipertensiune arterială incidentă, definită ca TA sistolică de 140 mm Hg sau mai mare, TA diastolică 90 sau mai mare mm Hg sau inițierea medicamentelor antihipertensive. [6] După ajustarea în funcție de vârstă, sex și locul de studiu, incidența hipertensiunii arteriale a fost mai mare pentru afro-americanii cu vârsta cuprinsă între 45 și 64 de ani, comparativ cu albii, dar nu pentru cei cu vârsta cuprinsă între 75 și 84 de ani. [6]

Prevalența hipertensiunii arteriale

Cele mai multe studii publicate demonstrează că prevalența hipertensiunii arteriale este semnificativ mai mare la afro-americani în comparație cu alte grupuri etnice de rasă din Statele Unite. [7] După cum se arată în Fig. 41.1 , prevalența ajustată în funcție de vârstă în cel mai recent Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (2011-2014) a fost mai mare la femeile afro-africane non-hispanice (41,5%) și la bărbați (40,8%) în comparație cu toate celelalte grupuri de rasă-etnic-sex. [8] Foarte important, atât la femeile, cât și la bărbați afro-africani non-hispanici, prevalența ajustată în funcție de vârstă a crescut constant în mod gradat în toate cele trei anchete naționale în 1988-1994, 1999-2006 și [2007-2012.9] Fig. 41.2 arată amploarea creșterii prevalenței hipertensiunii arteriale în județele din SUA din 2001 până în 2009 și creșterea deosebit de marcată observată la bărbații și femeile afro-africani. [10]

Severitatea hipertensiunii

În plus față de prevalența lor mai mare a hipertensiunii, afro-americanii (în comparație cu albii) dezvoltă hipertensiune la o vârstă mai devreme [11,12] ; au valori medii mai ridicate ale TA; și o medie mai mare a tensiunii arteriale nocturne nedipping și o variabilitate mai mare a TA pe 24 de ore la monitorizarea ambulatorie. [13] În plus, afro-americanii sunt mai predispuși să experimenteze o conversie accelerată de la prehipertensiune la hipertensiune. [14] Ca rezultat, hipertensiunea arterială severă este mai frecventă la afro-americani în comparație cu albii și este adesea mai probabil să fie asociată cu o prevalență mai mare a afectarii organelor țintă. Cu toate acestea, există puține, dacă nu există, dovezi că hipertensiunea arterială este o boală diferită sau este „mai severă” la afro-americani. [15] Astfel, rasa, în sine, nu provoacă hipertensiune arterială mai severă.

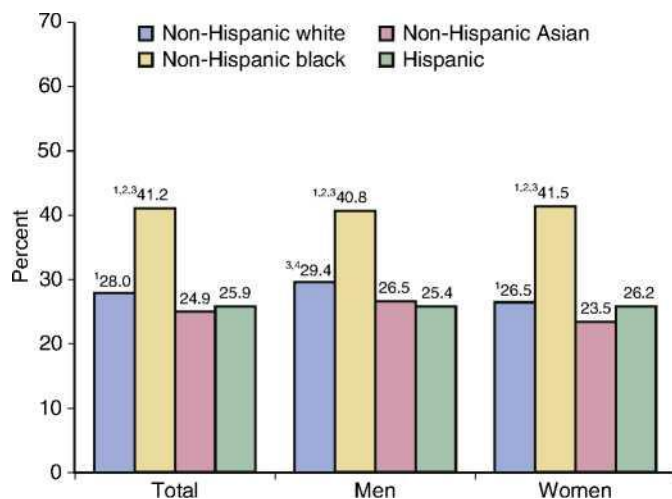


FIG. 41.1 Prevalence of hypertension among adults aged 18 years and over, by sex and race and Hispanic origin: United States, 2011 to 2014. *(Reproduced from Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014.* NCHS Data Brief. *2015;(220):1-8.) Notations: [1]Significant difference from non-Hispanic Asian. [2]Significant difference from non-Hispanic white. [3]Sig- nificant difference from Hispanic. [4]Significant difference from women in same race and Hispanic origin group. NOTE: Estimates are age-adjusted by the direct method to the 2000 U.S. census population using age groups 18 to 39, 40 to 59, and 60 and over; see reference 9. From CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014.*

După cum Schmieder și colab. [16] Demonstrat într-o analiză a perechilor de leziuni precoce a organelor țintă, care a controlat și factorii confundatori, cum ar fi vârsta, sexul, greutatea corporală și nivelul TA, rasa per se nu prezice severitatea hipertensiunii sau amploarea leziunilor organului țintă.

Conștientizare, tratament și control

În ultimele trei decenii, conștientizarea și tratamentul hipertensiunii la afro-americani s-au îmbunătățit semnificativ, așa cum a făcut-o în populația generală (Fig. 41.3) . [17] De fapt, conștientizarea hipertensiunii a fost mai mare la negrii non-hispanici în comparație cu populația totală din SUA sau la albii și hispanicii non-hispanici în cei mai mulți ani ai sondajului (Fig. 41.3) . [17] În 2011 până în 2012, ratele de tratament pentru hipertensiune arterială au fost similare în rândul negrilor non-hispanici (76,5%) și albilor non-hispanici (75,8%), dar mai scăzute la mexicani-americani (69,6%). [17]

Deși controlul hipertensiunii s-a îmbunătățit constant în ultimele trei decenii, cea mai recentă rată de control la afro-americani (49,4%) este mai mică decât cea a albilor non-hispanici (54,3%) și, de asemenea, mai mică decât este posibil într-un model de sistem de sănătate integrat care utilizează strategii de implementare, diseminare și feedback de performanță în îngrijirea bolilor cronice. [18-20] De exemplu, sistemul de sănătate Kaiser Permanente Southern California a reușit să îmbunătățească controlul hipertensiunii la o populație multietnică de la 54% la 86% în

SMOCHIN. 41.2 Prevalența standardizată de vârstă a hipertensiunii totale în județele din SUA, în funcție de sex și rasă, în rândul adulților cu vârsta de 30 de ani și peste, în 2001 și 2009. *(Reprodus cu permisiunea de la Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJ, Lim SS. Prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale în Statele Unite, 2001-2009).* PLoS One. *2013;8:e60308.)*



2003–2004 2005–2006 2007–2008 2009–2010 2011–2012

Percent
100 80 60 40 20 0

Men: 77.2 74.7 77.1 79.1 79.5
Women*: 73.9 83.2 82.8 84.8 84.9
Mexican american*: 72.3 70.5 68.8 73.9 80.9
Non-Hispanic alb*: 74.7 77.3 80.7 81.2 82.1
Non-Hispanic negru*: 77.3 82.5 83.3 88.8 85.3

O

Conștientizarea

Percent
100 80 60 40 20 0

Men: 65.8 64.8 68.7 72.3 69.6
Women: 64.4 72.2 75.7 80.8 79.8
Mexican alb american: 64.3 55.6 63.3 66.3 71.5
Non-Hispanic *: 64.3 67.7 72.5 76.2 75.8
Non-Hispanic negru*: 60.3 74.6 74.3 79.1 76.5

B

Tratament

Percent
100 80 60 40 20 0

Men*: 42.8 43.3 47.8 49.9 49.1
Women*: 37.3 46.7 50.7 57.7 55.7
Mexican American: 34.5 35.1 41.2 35.7 45.3
Non-Hispanic white*: 40.8 44.6 51.0 56.2 54.3
Non-Hispanic black*: 37.7 42.9 44.8 47.6 49.4

C

Controlat

SMOCHIN. 41.3 Conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii ajustate în funcție de vârstă în rândul adulților cu hipertensiune arterială în funcție de sex și rasă/etnie (alte grupuri rasiale/etnice nu sunt prezentate separat), 2003 până în 2004 până în 2011 până în 2012. A, Standardizarea vârstei a fost calculată prin metoda directă folosind ponderi în funcție de sănătatea și subpopulația individuală. Sondaj (NHANES) 2007 până în 2008. * *p* -tendință < 0,05. B, Standardizarea vârstei a fost calculată prin metoda directă folosind ponderi bazate pe subpopulația de indivizi cu hipertensiune arterială în NHANES 2007 până în 2008. * *p* -tendință < 0,05. C, Standardizarea vârstei a fost calculată prin metoda directă folosind ponderi bazate pe subpopulația de indivizi cu hipertensiune arterială în NHANES 2007 până în 2008. * *p* -tendință < 0,05. *(Reprodus din Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Tendințe ale tensiunii arteriale în rândul adulților cu hipertensiune arterială: Statele Unite, 2003 până în 2012.* Hipertensiune. *2015;65:54-61.)*

populația totală și a atins o rată de control de 80% sau mai mult la afro-americani și alte subgrupuri de populație, indiferent de limba preferată sau tipul de plan de asigurări de sănătate. [20]

Mortalitatea și morbiditatea

Rata de mortalitate legată de hipertensiune arterială ajustată în funcție de vârstă la negrii non-hispanici este aproape dublă față de rata observată la albii non-hispanici și hispanici (Fig. 41.4). [2] Diferența este și mai puternică atunci când este examinată în funcție de sex. [9] De exemplu, în 2013, ratele mortalității la 100.000 de locuitori au fost de 51,6 pentru bărbații de culoare nehispanici, dar de 18,9 pentru bărbații albi non-hispanici și 20,0 pentru bărbații hispanici. [9] Ratele corespunzătoare pentru femei au fost de 36,5 pentru femeile negre non-hispanice, 15,8 pentru femeile albe non-hispanice și 15,3 pentru femeile hispanice. [9] Hipertensiunea arterială este, de asemenea, o contribuție importantă la accident vascular cerebral, infarct miocardic (IM), insuficiență cardiacă, insuficiență renală și alte evenimente morbide și scăderea calității vieții la afro-americani. Prevalența mai mare a hipertensiunii arteriale, debutul la o vârstă mai fragedă și ratele mai scăzute de control la afro-americani, în comparație cu albii, contribuie la o prevalență mai mare a leziunilor hipertensive a organelor țintă în inimă, creier, rinichi și vasculatură arterială, rezultând insuficiență cronică de organ și calitatea vieții reduse. [21,22]

600
O
500
O
400
de ex
300
OO
O
O
200
Negru non-hispanic
hispanic
Alb non-hispanic
œ
100
0) Q
0
2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013
An

SMOCHIN. 41.4 Rate de deces legate de hipertensiune ajustată în funcție de vârstă, după rasă și origine hispanica: Statele Unite ale Americii, 2000 până în 2013. *(Reprodus din Kung HC, Xu J. Hypertension-Related Mortality in the United States, 2000-2013.* NCHS Data Brief. *2015;-(193) pentru NOTES1:-(193) Populația albă non-hispanică din 2000 până în 2013 și pentru populațiile hispanice și non-hispanice negre din 2000 până în 2005 sunt semnificative statistic la nivelul* p < *0,05. Scăderile liniare pentru populația neagră non-hispanică din 2005 până în 2013 și pentru populația hispanică din 2005 până în 2009 sunt semnificative statistic la nivelul* p < *0,05. Decesele cauzate de hipertensiune arterială sunt identificate folosind codurile ICD-10 I10, I11, I12, I13 și I15 pentru cauzele de deces subiacente și contributive, conform* Clasificării Internaționale a Bolilor, a 10-a revizuire *(ICD-10). Accesați tabelul de date la:* www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db193_table.pdf#3 . *(CDC/NCHS, Sistemul Național de Statistică Vitală, Mortalitate.)*

FIziopatologie

Mecanismele fiziopatologice care inițiază și mențin hipertensiunea cronică sunt complexe, interconectate, dinamice și au bucle multiple de feedback care, în mare măsură, contribuie la eterogenitatea marcată observată în expresia fenotipică a hipertensiunii cronice la nivel de populație . Printre cele mai studiate dintre aceste mecanisme se numără activitatea crescută a sistemului nervos simpatic (SNS); modificări ale axei renină-angiotensină-aldosteron; alte influențe neurohormonale; modificări ale controlului circadian al TA; răspunsurile exagerate ale TA la diverși stimuli ; sensibilitate crescută la sodiu ; aportul excesiv de sodiu alimentar; manipularea renală afectată a sodiului; disfuncție endotelială; și alte modificări cronice ale structurii și funcției vasculare . Aceste mecanisme sunt discutate în detaliu în capitolul XX al acestei cărți.

Având în vedere această complexitate și faptul că afro-americanii nu sunt o populație monolitică din punct de vedere biologic, o bază patofiziologică definitivă pentru prevalența lor mai mare a hipertensiunii rămâne speculativă. Cel mai probabil, toate aceste mecanisme joacă un rol în menținerea pe termen lung a hipertensiunii la afro-americani, dar literatura sugerează că unele pot juca un rol mai mare decât altele în contribuția la prevalența mai mare a hipertensiunii în această populație. În această secțiune, sunt discutate dovezile actuale privind mecanismele care contribuie probabil la baza patofiziologică a hipertensiunii arteriale la afro-americani .

CREȘTE NERVOS SIMPATETIC ACTIVITATEA SISTEMULUI

Activitatea SNS crescută și un răspuns adrenergic exagerat la stres contribuie importanți la creșterea acută și cronică a TA. Activitatea crescută a SNS contribuie direct la inițierea și menținerea cronică a hipertensiunii prin efectul său asupra debitului cardiac, rezistenței vasculare periferice și retenției de lichid renal și de sodiu. [23] Mai multe studii demonstrează o prevalență mai mare a activității SNS crescute la afro-americani în comparație cu albii. [24,25] De exemplu, în

Bărbații și femeile afro-americane din studiul CARDIA, -hipersensibilitatea tensiunii arteriale sistolice (TAS) la doi factori de stres psihologic induși de laborator a fost asociată cu o TAS mai mare la 3 ani de urmărire. [26] Răspunsurile cronice repetate exagerate ale SNS la diverși factori de stres pot fi mecanisme importante pentru creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale și a leziunilor organelor țintă la afro-americani. De fapt, s-a sugerat că suprareactivitatea SNS la vârsta adultă tânără poate fi o explicație importantă atât pentru incidența ridicată a hipertensiunii arteriale asociate obezității la femeile afro-americane, cât și pentru incidența disproporționat de mare a hipertensiunii la bărbații afro-americani slabi. [27]

Creșterea aportului alimentar de sare și a sensibilității la sare

Aportul crescut de sare alimentară, în special în cazul sensibilității crescute la sare, a fost sugerat ca un contributor important la prevalența crescută a hipertensiunii arteriale la afro-americani. Deși s-au folosit metodologii și criterii foarte variate pentru a diagnostica sau a defini sensibilitatea la sare , fenomenul este în general considerat a fi prezent atunci când TA arterială medie crește cu cel puțin 5% la indivizii normotensivi și hipertensivi limită și mai mult de 10% la pacienții hipertensivi ca răspuns la încărcarea cu sodiu. [28] Alte definiții necesită o creștere absolută de 10 mm Hg sau o creștere relativă de 10% între presiunea arterială medie în dietele cu conținut scăzut de sare față de dietele bogate în sare. [29]

În general, majoritatea studiilor arată o prevalență mai mare a sensibilității la sare la pacienții hipertensivi afro-americani, adesea asociată cu rezistență vasculară crescută a antebrațului, scăderea complianței venoase, suprimarea activității reninei plasmatice și reducerea concentrației de aldosteron circulant. [28] Nenumărați de factori care pot contribui la sensibilitatea la sare la afro-americani includ aportul redus de potasiu alimentar, scăderea excreției urinare de kalikreină, reglarea în creștere a activității canalelor de sodiu și modificări ale producției de peptide natriuretice atriale. [29] Important, sensibilitatea la sare a fost, de asemenea, asociată cu o prevalență crescută a leziunilor organelor țintă și a mortalității excesive, în special din cauze cardiovasculare și renale, independent de creșterea TA. [30-33] Aceste descoperiri oferă o bază fermă pentru reducerea sării alimentare și utilizarea clinică a medicamentelor antihipertensive diuretice de tip tiazidic ca componente esențiale ale terapiei multimedicamente pentru controlul TA la pacienții afro-americani.

Manipularea renală afectată a sodiului și volumul plasmatic extracelular extins

Anomalii în manipularea renală a excreției de sodiu, volumul plasmatic extracelular extins și feedback-ul tubuloglomerular afectat au fost sugerate ca factori importanți în prevalența mai mare a hipertensiunii arteriale și a afectarii renale hipertensive la afro-americani. [34,35] Aceste anomalii nu sunt prezente la toți afro-americanii sau chiar la majoritatea afro-americanilor; cu toate acestea, prevalența lor mai mare la afro-americani în comparație cu albii poate contribui la disparitățile rasiale cunoscute în hipertensiune arterială și leziuni renale legate de hipertensiune arterială. Este posibil ca aceste mecanisme să capete o importanță și mai mare atunci când aportul alimentar de sodiu este crescut la persoanele sensibile la sare. De exemplu, într-un studiu recent care a examinat asocierea aportului alimentar de sodiu și potasiu cu tensiunea arterială, separat în funcție de rasă/etnie, vârstă și sex, la 1568 de participanți, Bartley și colab. [36] a remarcat că bărbații afro-americani și hispanici în vârstă de 50 de ani și mai tineri consumau considerabil mai mult sodiu și mai puțin potasiu în comparație cu omologii lor albi. Weinberger et al. a demonstrat cu mai bine de trei decenii în urmă, importanța sodiului în reglarea tensiunii arteriale, în special la persoanele predispuse la conservarea avidă a sodiului. [37]

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) este unul dintre mecanismele fiziopatologice primare în reglarea acută și cronică a nivelului TA sistemică, precum și un modulator major al structurii și funcției cardiovasculare și leziunilor organelor țintă legate de hipertensiune. Nu este surprinzător că unele dintre cele mai puternice medicamente antihipertensive vizează acest sistem folosind inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) , blocanți ai receptorilor angiotensinei II (ARA), inhibitori ai reninei și blocanți ai receptorilor mineralocorticoizi. Pacienții hipertensivi afro-americani, în special cei care sunt sensibili la sare , au un aport alimentar ridicat de sodiu și, prin urmare, au suprimat activitatea reninei plasmatice circulante, invocarea unui RAAS activat pare contraintuitiv și paradoxal. Cu toate acestea, Michel și colab. [38] a demonstrat recent, într-un eșantion comunitar de participanți din ascendența africană, că, în prezența dietelor bogate în sodiu, sărace în potasiu și eliberarea suprimată de renină, activarea sistemului RAAS în aval de renină și impactul său asupra TA sunt menținute parțial prin concentrațiile circulante de angiotensinogen. [38] De fapt, studiul a demonstrat în continuare o relație pozitivă între angiotensinogen și concentrațiile serice de aldosteron și SBP, independent de factorii de referință în stabilirea unui aport alimentar ridicat de sodiu. [38] Prin urmare, este rezonabil să se concluzioneze că RAAS poate juca un rol important în hipertensiunea la afro-americani și în prevalența mai mare a leziunilor severe ale organelor țintă.

Biologie circadiană și nivelurile tensiunii arteriale nocturne

Reglarea circadiană anormală a TA se manifestă ca o absență sau o „scădere” nocturnă tocită a TA, TA medie mai mare în timpul somnului și creșterea exagerată a TA dimineață observată în timpul monitorizării ambulatorii. S-a raportat că aceste tulburări sunt asociate cu o prevalență crescută a hipertensiunii arteriale și leziuni ale organelor țintă legate de hipertensiune. Cele mai multe studii sugerează o prevalență mai mare a scufundarii nocturne tocite la afro-americani, care poate contribui la o prevalență mai mare a hipertensiunii arteriale și a leziunilor organelor țintă legate de hipertensiune. [39-44] Insuficiența renală de manipulare a sodiului a fost sugerată ca o explicație probabilă pentru nondipping nocturn a [BP45] ; cu toate acestea, mulți alți factori, cum ar fi activitatea fizică , sensibilitatea la sare, aportul de electroliți în alimentație, sexul, dimensiunea corpului, statutul socioeconomic, vârsta, factorii psihologici, circumstanțele de viață stresante, rasismul perceput și mediul de vecinătate influențează modelul variației TA în ambulatoriu și, prin urmare, confundă comparațiile rasiale neajustate.

Stresul psihosocial

Ponderea dovezilor sugerează că mai multe categorii de stres psihosocial cronic, inclusiv stresul ocupațional, stresul la locul de muncă, instabilitatea locuinței, izolarea socială și rasismul și ostilitatea percepute contribuie la apariția și menținerea hipertensiunii arteriale cronice. [46-51] Acești factori apar mai des la afro-americani decât la albi și au fost considerați care contribuie la prevalența mai mare a hipertensiunii arteriale la afro-americani. Deși mecanismele de bază definitive rămân incomplet înțelese, au fost descrise roluri proeminente pentru sistemul nervos simpatic, sistemul neuro-endocrin, manipularea renală a sodiului, funcția endotelială și interacțiunile genă-mediu.

STRATEGII PENTRU TRATAMENTUL SI CONTROLUL HIPERTENSIUNII

La pacientul afro-american cu hipertensiune arterială, o strategie eficientă pentru tratamentul și controlul hipertensiunii trebuie să înceapă cu stabilirea unui pacient-furnizor de încredere.

relație și angajamentul de a îndeplini un plan de acțiune. Istoricul clinic inițial și examenul fizic ajută la stabilirea unui diagnostic și a stadiului de hipertensiune arterială primară, în același timp cu care sunt explorate și excluse indicii pentru hipertensiunea secundară, hipertensiunea mascata sau hipertensiunea de haină albă. [52] Este esențială o evaluare a prezenței și amplorii leziunilor organelor țintă legate de hipertensiune arterială, diagnostice clinice comorbide și determinarea riscului cardiovascular total pe termen scurt și lung. Testele inițiale de laborator vor fi de neprețuit în calculul riscului cardiovascular. În plus, este necesară o evaluare a cunoștințelor de sănătate ale pacientului, a nivelului educațional, a sprijinului social și a abilităților de autogestionare. În mod colectiv, aceste evaluări inițiale și constatările lor ajută la potrivirea intensității strategiei de tratament pentru hipertensiune arterială la stadiul și nivelul riscului cardiovascular al pacientului. [52]

Intervenții comportamentale și stil de viață

Intervențiile comportamentale și de stil de viață sunt la fel de importante la pacientul afro-american ca și la alți pacienți. Acestea includ modificări ale dietei, activitatea fizică, durata și tiparul somnului, gestionarea greutății, consumul de alcool și stresul psihosocial. Deși fumatul nu contribuie direct la creșterea tensiunii arteriale pe termen lung, el contribuie la riscul cardiovascular total și, prin urmare, este inclus ca o parte importantă a schimbărilor comportamentale și ale stilului de viață.

Intervenții alimentare

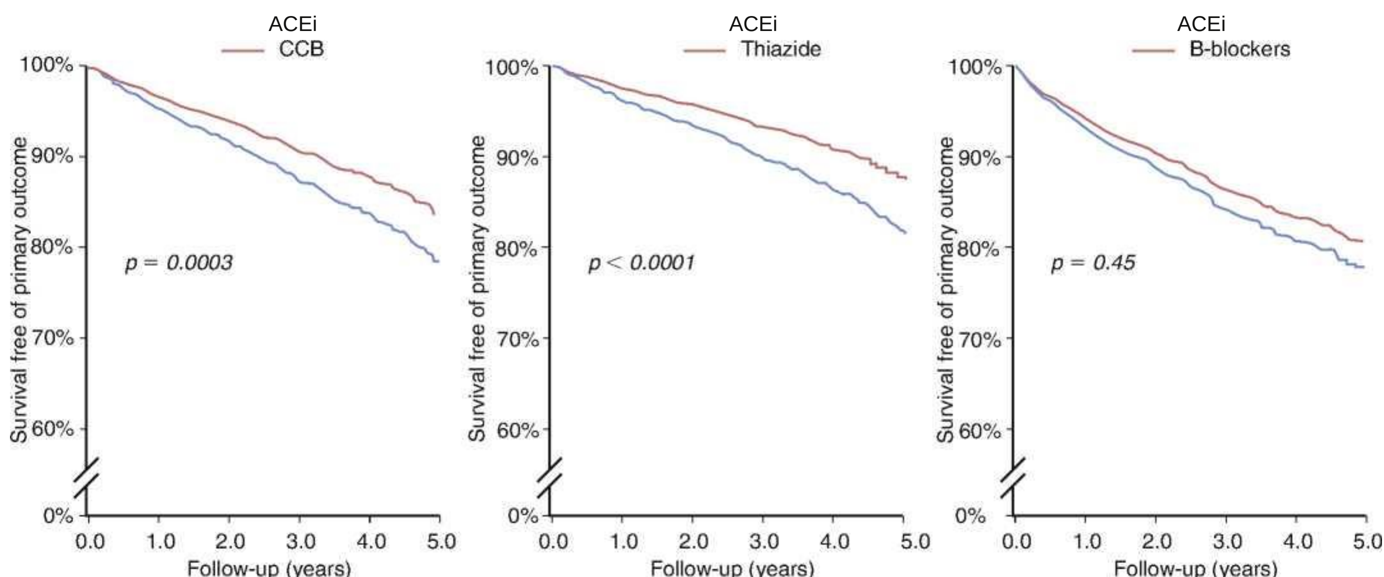
O dietă bogată în fructe și legume și săracă în sodiu este importantă în gestionarea hipertensiunii arteriale. Acest model alimentar, așa cum este utilizat în studiul Abordări dietetice pentru stoparea hipertensiunii (DASH), [53,54] duce la reducerea TA la pacienții hipertensivi, efect care persistă atâta timp cât se menține tiparul alimentar recomandat. Acest fenomen a fost demonstrat la multe populații de pacienți adulți, inclusiv afro-americani. De exemplu, în studiul DASH, o dietă combinată bogată în fructe și legume și săracă în grăsimi saturate, grăsimi totale și colesterol a redus TAS la afro-americani (-6,8 mm Hg) și cei albi (-3,0 mm Hg) și a fost deosebit de eficientă la pacienții cu hipertensiune arterială, scăzând TA sistolică cu -11,5 mm Hg. De fapt, efectul regimului alimentar asupra TA a fost independent de modificările în greutatea corporală și a aportului de sodiu și este considerat a fi de o amploare suficientă pentru a preveni progresia de la prehipertensiune la hipertensiune arterială și servește ca o strategie importantă în tratamentul nonfarmacologic al hipertensiunii sau ca supliment în terapia medicamentoasă. [55]

Intervenții de activitate fizică

Impactul benefic independent al exercițiului fizic regulat asupra controlului TA la subiecții hipertensivi a fost bine demonstrat. O revizuire narativă recentă a 27 de studii randomizate controlate de activitate aerobă obișnuită de intensitate medie până la mare a demonstrat reduceri medii ale TA de 11/5 mm Hg la persoanele hipertensive. [56] Staffileno și colab. au demonstrat că intervențiile personalizate care încorporează activitate fizică compatibilă cu stilul de viață la femeile afro-americane tinere, predispuse la hipertensiune arterială au ca rezultat reduceri semnificative ale PAS și TA diastolică (DBP) și reduceri mai mari ale sarcinii PA nocturne în comparație cu femeile din grupul de control „Fără exerciții fizice”. [57]

Intervenții cuprinzătoare în stilul de viață cu mai multe fațete

În mod ideal, implementarea simultană a intervențiilor cu mai multe fațete care sunt considerate acceptabile din punct de vedere cultural, accesibile și pot fi susținute pe termen lung au cel mai mare potențial pentru cele mai multe beneficii în controlul hipertensiunii arteriale. Aceste intervenții includ creșterea activității fizice; pierdere în greutate



Număr la risc:

ACE	4506	2837	1881	1203	609	222
CC8	4506	3148	2238	1336	677	229

Număr la risc:

ACE	5337	3383	2230	1386	726	258
CC8	5337	3396	2173	1335	647	201

Număr la risc:

ACE	2839	1778	1112	677	334	138
CC8	2939	1854	1204	703	378	125

SMOCHIN. 41.5 Riscul unui rezultat primar (un compus de deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral) într-o cohortă reală de afro-americani hipertensivi tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretic de tip tiazidic sau beta-blocante. Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în comparație cu tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu sau cu beta-blocante. *IECA,* inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; *CCB,* blocant al canalelor de calciu. *(Reprodus din Bangalore S, Ogedegbe G, Gyamfi J, et al. Rezultate cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei vs alți agenți antihipertensivi la negrii hipertensivi.* Am J Med. *2015;128:1195-203.)*

sau menținerea greutății ideale; scăderea consumului de alcool la cei care beau alcool; strategii pentru reducerea sau abordarea stresului psiho-social; reducerea sodiului alimentar; aport crescut de fructe și legume; și alte abordări dietetice pentru scăderea TA. Studiul PREMIER, ai cărui participanți au inclus 34% afro-americani și 62% femei, a fost un exemplu de astfel de intervenții cu mai multe fațete. [58] Ea a demonstrat fezabilitatea intervențiilor cuprinzătoare cu mai multe fațete și efectele lor benefice asupra controlului TA la pacienții hipertensivi care nu sunt sub terapie medicală, precum și în prevenirea hipertensiunii la subiecții cu risc cu TA peste optim. [58]

Tulburări de respirație în somn și apnee în somn

Respirația tulburată în timpul somnului, care se manifestă ca episoade apneice sau hiponeice în timpul somnului, împreună cu durata și calitatea somnului reduse au fost asociate cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale. [59-61] Afro-americanii, în comparație cu albii, au un risc disproporționat mai mare de a avea o calitate și o durată slabă a somnului și, prin urmare, pot fi expuși unui risc mai mare de hipertensiune arterială legată de somn. [62] De exemplu, studiul CARDIA a raportat că durata medie a somnului măsurată în mod obiectiv a fost de 6,7 și 6,1 ore pentru femeile și bărbații albi, respectiv , dar de 5,9 și, respectiv, 5,1 ore pentru femeile și bărbații afro-americani și că diferențele rasă-sex au rămas semnificative ($p < 0,001$) după ajustarea pentru factorii de risc socio-economic, pentru stilul de viață și pentru apneea gospodărească. În plus, afro-americanii prezintă un risc mai mare de a trăi în medii cu o expunere mai mare la factorii de mediu care afectează durata și calitatea somnului. Intervențiile pentru abordarea obiceiurilor nefavorabile de somn și utilizarea presiunii pozitive continue a căilor respiratorii (CPAP) pentru a trata apneea în somn atunci când este prezentă pot fi strategii importante într-o abordare cuprinzătoare a tratamentului și controlului hipertensiunii arteriale.

Tratamentul medicamentos

Obiectivul principal în tratamentul medicamentos al hipertensiunii arteriale este de a utiliza medicamente sigure, eficiente și accesibile pentru a atinge obiectivul BP și pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea la pacienții deja.

folosind intervenții comportamentale și de stil de viață în controlul pe termen lung al hipertensiunii arteriale. În mod ideal, tratamentul medicamentos ar trebui să fie informat prin ghiduri publicate care îndeplinesc standardele naționale sau internaționale de încredere. [63,64] Nu este suficient ca pacienții să fie pur și simplu începuți cu medicamente antihipertensive ; trebuie depus toate eforturile pentru a atinge obiectivul BP cât mai sigur posibil și tolerat de pacient. Deși pragul TA pentru inițierea tratamentului medicamentos în hipertensiune arterială și obiectivul TA care trebuie atins rămân controversate, [65] toate liniile directoare majore recente rămân consecvente în selectarea medicamentelor pentru tratarea afro-americanilor. În plus, există acum dovezi convingătoare că implementarea sistemică a unor strategii specifice, cum ar fi utilizarea unui algoritm de tratament bazat pe dovezi și o abordare multidisciplinară, folosind lucrători comunitari din domeniul sănătății, asistenți medicali, asistente medicale și farmaciști ca părți interesate cheie, poate duce la un nivel similar de bun control al TA, așa cum este observat la pacienții de altă rasă și etnie. [18]

La pacienții afro-americani cu hipertensiune arterială în stadiul 1, inclusiv cei cu diabet zaharat, există dovezi moderate care susțin inițierea tratamentului cu un blocant al canalelor de calciu (CCB) sau diuretic tiazidic. [66,67] Există, de asemenea, dovezi moderate pentru a recomanda utilizarea unui inhibitor ACE sau a unui BRA ca terapie medicamentoasă inițială sau suplimentară în prezența bolii renale cronice (IRC) pentru a îmbunătăți rezultatele la rinichi. [67] Atunci când hipertensiunea în stadiul 1 este complicată de prezența insuficienței cardiace cronice, a bolii coronariene sau a accidentului vascular cerebral, se recomandă selecția medicamentelor dintr-o clasă adecvată de medicamente pe baza indicației convingătoare. [68,69] Cu toate acestea, utilizarea unui inhibitor ECA nu este recomandată ca monoterapie la afro-americani. [66,70] Acest lucru este susținut de câteva orientări recente și constatări din studii clinice recente care sugerează că afro-americanii hipertensivi au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare atunci când sunt tratați cu un regim bazat pe inhibitori ai ECA, comparativ cu CCB sau diuretice tiazidice. [71,72] De exemplu, într-un studiu de cohortă de pacienți care au folosit date dintr-un depozit de date clinice de 434.646 de pacienți din ianuarie 2004 până în decembrie 2009, comparațiile cu scorul de propensitate potriviți, inhibitorii ECA au fost asociați cu un risc mai mare de rezultat primar, IM, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă în comparație cu CCB sau diuretizide (fig. 415). [71,72]

Majoritatea pacienților afro-americani cu hipertensiune în stadiul 2

scăzut risc, a subliniat regimurile multimedicamente eficiente și a

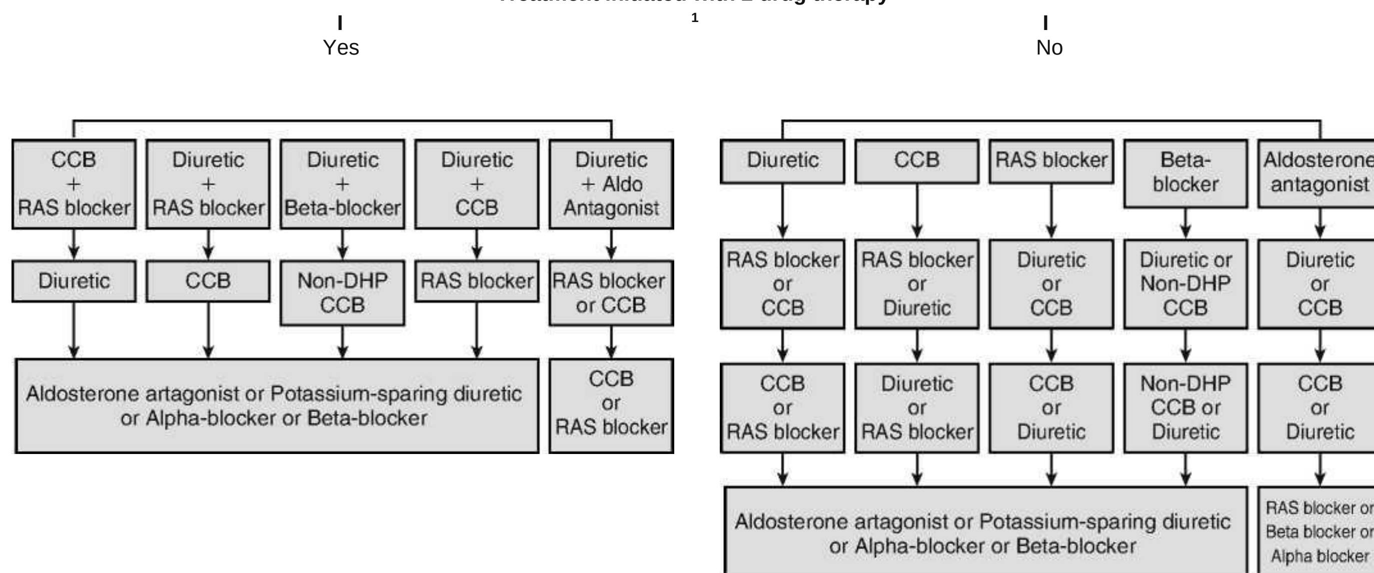


FIG. 41.6 Guide to multidrug antihypertensive therapy in African Americans with hypertension in whom treatment is initiated with one or two drugs. *Aldo,* Aldosterone; *non-DHP,* non-dihydropyridine. *(Reproduced from Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement.* Hypertension. *2010;56:780-800.)*

vor avea nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a obține controlul TA; astfel, monoterapia în acest cadru nu este recomandată. [69] Important este că tratamentul medicamentos este recomandat imediat după diagnostic, în mod ideal, începând cu o combinație de două medicamente , fără a aștepta mai întâi să se evalueze efectele stilului de viață și ale intervențiilor comportamentale. [66,69] Atunci când hipertensiunea în stadiul 2 este complicată de prezența diabetului, a bolii coronariene , a antecedentelor de accident vascular cerebral sau a insuficienței cardiace, se recomandă ca alegerea claselor de medicamente din care se alege terapia multimedicamentală și/ combinată să fie informată de indicația convingătoare. [68,69]

La pacienții afro-americani, ca și la toți pacienții hipertensivi, este necesară o căutare diligentă pentru a identifica motivele pentru care TA rămâne necontrolată în timpul tratamentului cu doze maxime sau aproape maxime de medicamente din trei sau mai multe clase recomandate. În această situație, este important să se confirme că pacienții își permit medicamentele și nu numai că au completat rețetele, dar iau de fapt medicamentele așa cum le-au fost prescrise. Când este exclusă neaderarea la medicamente, alți factori care contribuie la hipertensiune arterială rezistentă, cum ar fi extinderea volumului plasmatic, obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 , CKD și alte perturbări fiziologice ar trebui să fie luate în considerare. [68,69]

GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ

Au fost publicate numeroase ghiduri de practică clinică (CPG) [73] dar puțini se concentrează în primul rând pe managementul hipertensiunii la afro-americani. O revizuire sistematică recentă a CPG-urilor pentru hipertensiune arterială a identificat 375 de CPG-uri de pe 6 continente, 33 de țări, 4 regiuni și 3 organizații internaționale. [73] Dintre CPG-urile publicate și declarațiile științifice din Statele Unite, doar câteva se concentrează în mod special pe managementul hipertensiunii la afro-americani [69,74-76] deși câteva dintre ele oferă discuții proeminente despre prevenirea, tratamentul și controlul TA la afro-americani. [66,68]

Timp de aproape trei decenii, Societatea Internațională de Hipertensiune la Negri (ISHIB) a oferit conducere și îndrumări pentru gestionarea hipertensiunii la afro-americani. Declarația de consens ISHIB din 2010 a fost actualizată

declarația anterioară de consens [76] și a recomandat cu fermitate inițierea modificării cuprinzătoare a stilului de viață la afro-americani, a scăzut nivelul minim al tensiunii arteriale pentru afro-americanii cu cel mai

subliniat monoterapia pentru hipertensiune arterială. [69] A fost furnizat un algoritm (Fig. 41.6) pentru a ghida terapia antihipertensivă multimedicamente pentru afro-americanii cu hipertensiune arterială la care tratamentul este inițiat cu unul sau două medicamente. [69] O perfecționare suplimentară a acesteia este văzută în Fig. 41.7 care reprezintă algoritmul care rezumă ghidurile de practică clinică pentru managementul hipertensiunii în comunitate publicat de Societatea Americană de Hipertensiune și Societatea Internațională de Hipertensiune. [66] Este posibil ca acești algoritmi să fie perfecționați în continuare, în special cu referire la numărul de medicamente antihipertensive necesare și la obiectivul dezirabil BP din cauza constatărilor recente din Studiul de intervenție a tensiunii arteriale sistolice (SPRINT). [77] Studiul SPRINT a arătat că, în rândul pacienților cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, dar fără diabet, o strategie de tratament intensiv care vizează un obiectiv SBP de mai puțin de 120 mm Hg a redus rezultatul compozit primar al IM, sindromului coronarian acut non-IM, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă acută decompensată și deces cardiovascu lar cu aproximativ 25%, cu aproximativ 25% mortalitate, cu aproximativ 25%, comparativ cu tratamentul standard. Obiectivul SBP de mai puțin de 140 mm Hg. [77,78]

DISPARITĂȚI ÎN ÎNGRIJIRE ȘI REZULTATE CLINICE

Deși ratele de tratament și control al hipertensiunii arteriale la afro-americani s-au îmbunătățit substanțial în ultimii 30 de ani, acestea rămân mai scăzute decât la albii non-hispanici și persistă disparități importante rasiale și etnice în rezultatele clinice pentru morbiditatea și mortalitatea asociate hipertensiunii arteriale. Barierele și provocările importante pentru furnizorii și sistemele de sănătate în gestionarea hipertensiunii la afro-americani sunt multe și merită să fie abordate. Între timp, totuși, există dovezi convingătoare că paritatea în furnizarea de îngrijiri de înaltă calitate și controlul BP între rasă și grupuri etnice este fezabilă și ar trebui să fie obiectivul furnizorilor și al sistemelor de sănătate. [79,80] Factorii principali ai unei astfel de îngrijiri de înaltă calitate includ

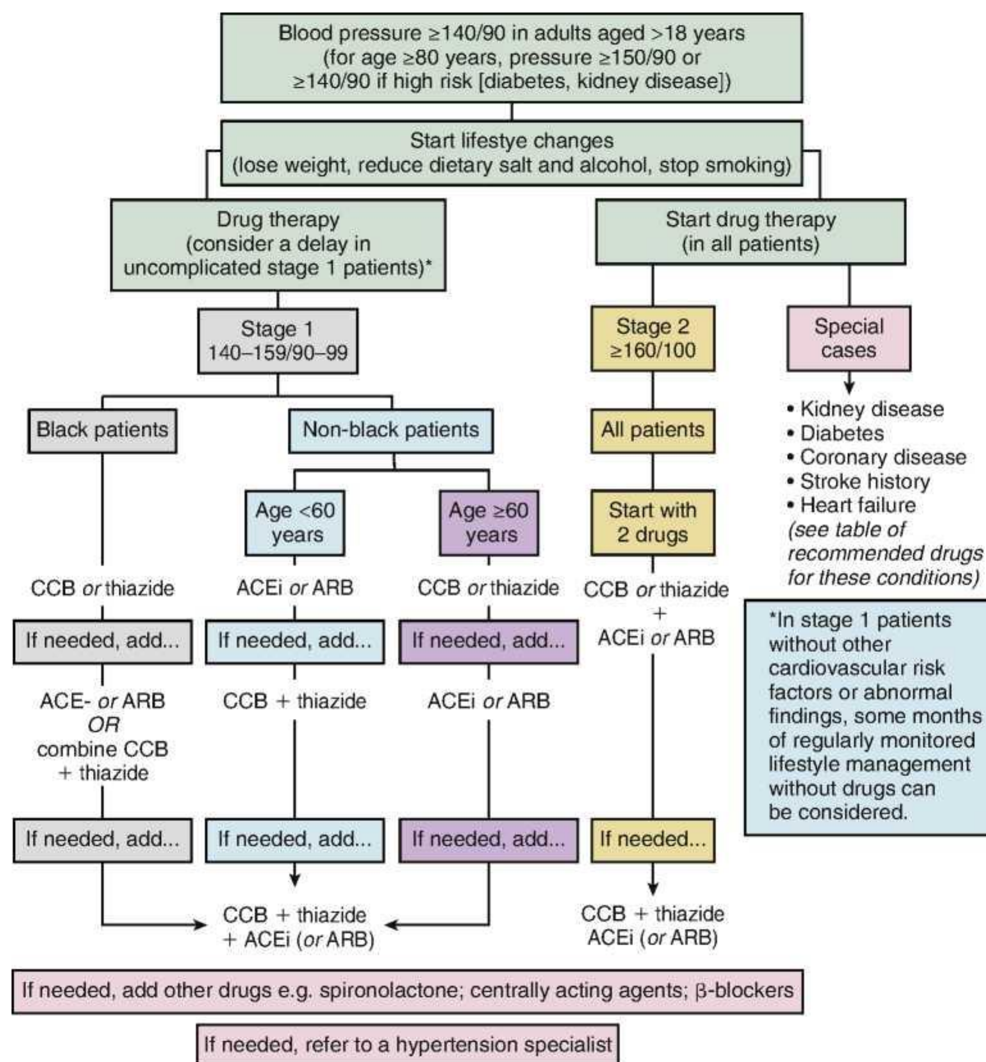


FIG. 41.7 Algorithm summarizing the clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community published by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *ACEi,* Angiotensin-converting enzyme inhibitor; *ARB,* angiotensin receptor blocker; *CCB,* calcium channel blocker; thiazide, thiazide or thiazide-like diuretics. Blood pressure values are mm Hg. *(Reproduced from Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.* J Hypertens. *2014;32:3-15.)*

intervenții centrate pe pacient pentru construirea încrederii; intervenții centrate pe furnizori și pe sistemele de sănătate în îngrijirea receptivă din punct de vedere cultural; programe educaționale conduse de medic cu privire la intensificarea tratamentului, aderarea la medicamente și utilizarea consecventă a ghidurilor de practică clinică; echipe de îngrijire multidisciplinare puternice, cu definiții clare ale rolurilor în managementul hipertensiunii arteriale; strategii eficiente de îmbunătățire și extindere a accesului la îngrijire; și un angajament de a îmbrățișa implementarea, diseminarea și strategiile de feedback privind performanța în îngrijirea bolilor cronice. [18-20,81] Rezultate favorabile ale intervențiilor cuprinzătoare, cum ar fi exemplele de la Kaiser Permanente (Fig. 41.8) [18-20,81] oferă dovezi și asigurări că controlul cu succes al hipertensiunii la afro-americani și reducerea sau chiar - eliminarea disparităților legate de sănătate este fezabilă. Ceea ce este nevoie acum sunt eforturile de cercetare axate pe diseminare și implementare pentru a explora strategii pentru diseminarea pe scară largă , extinderea și implementarea susținută a strategiilor eficiente.

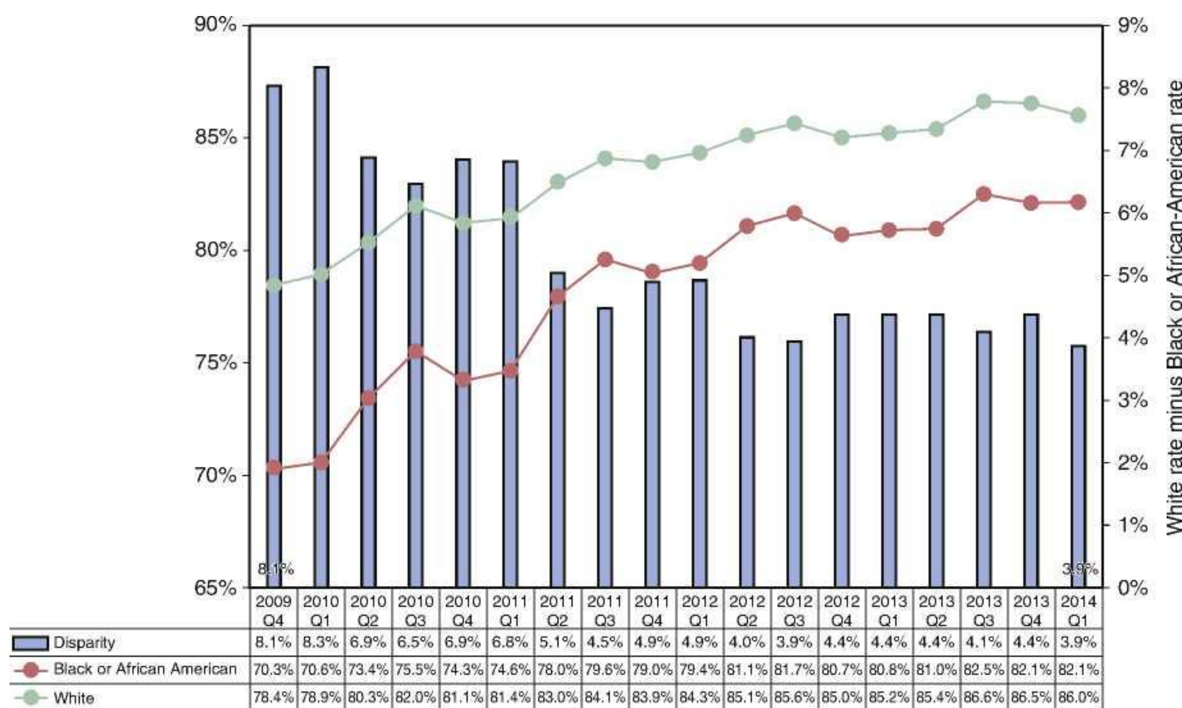
IMPLICAȚII CERCETĂRII

Provocările de cercetare în gestionarea hipertensiunii la afro-americani sunt multe și includ, în mod important,

lipsa relativă de date obiective din studiile clinice pe care să se bazeze deciziile. [79] La baza acestei provocări se află subreprezentarea continuă a afro-americanilor în studiile clinice. Obstacolele la nivelul participanților, cercetătorilor și sistemelor de sănătate contribuie toate la această provocare. [82-87] Eforturile de a crește participarea afro-americanilor la studiile clinice vor ajuta la abordarea acestei provocări. Există dovezi convingătoare că rate ridicate de participare la studiile clinice și de reținere sunt atinse chiar și în populațiile cu risc ridicat de bărbați tineri afro-americani hipertensivi, deserviți din centrul orașului, mai ales atunci când sunt utilizate strategii acceptabile din punct de vedere cultural care angajează echipe de asistenți medicali din comunitate în combinație cu îngrijirea medicală obișnuită. [87]

Alte provocări de cercetare includ nevoia de dovezi bazate pe practică în tratamentul și controlul hipertensiunii; explorarea în continuare a strategiilor de prevenire a hipertensiunii începând cu tinerii cu risc; și factorii principali de susceptibilitate crescută la leziuni hipertensive ale organelor țintă . În plus, este nevoie de un accent reînnoit în cercetarea de diseminare și implementare pentru a ajuta la transformarea descoperirilor fundamentale și a rezultatelor studiilor clinice majore în impactul asupra sănătății populației și la eliminarea inechităților în sănătate legate de hipertensiune arterială.





	2009 Q4	2010 Q1	2010 Q2	2010 Q3	2010 Q4	2011 Q1	2011 Q2	2011 Q3	2011 Q4	2012 Q1	2012 Q2	2012 Q3	2012 Q4	2013 Q1	2013 Q2	2013 Q3	2013 Q4	2014 Q1
Disparity	8.1%	8.3%	6.9%	6.5%	6.9%	6.8%	5.1%	4.5%	4.9%	4.9%	4.0%	3.9%	4.4%	4.4%	4.4%	4.1%	4.4%	3.9%
Black or African American	70.3%	70.6%	73.4%	75.5%	74.3%	74.6%	78.0%	79.6%	79.0%	79.4%	81.1%	81.7%	80.7%	80.8%	81.0%	82.5%	82.1%	82.1%
White	78.4%	78.9%	80.3%	82.0%	81.1%	81.4%	83.0%	84.1%	83.9%	84.3%	85.1%	85.6%	85.0%	85.2%	85.4%	86.6%	86.5%	86.0%

FIG. 41.8 Hypertension control for Kaiser Permanente program wide. *(Reproduced from Bartolome RE, Chen A, Handler J, Platt ST, Gould B. Population care management and team-based approach to reduce racial disparities among African Americans/Blacks with hypertension.* Perm J. *2016;20:53-59.) Percentage of members in hypertension registry with blood pressure below 140/90 mm Hg (left x-axis) and disparity between control rates for white and black members (bars), 2009 Quarter (Q) 4 through 2014 Q1. (Reprinted from* Perm J *2016;20(1):53-9. Bartolome RE, Chen A, Handler J, Platt ST, Gould B. Population Care Management and Team-Based Approach to Reduce Racial Disparities among African Americans/Blacks: 53-9. Copyright 2016, with permission from, The Permanente Press.)*

REZUMAT

Hipertensiunea arterială este o afecțiune cronică frecventă care afectează unul din trei afro-americani. Este o contribuție majoră și disproporționată la deces și dizabilități cauzate de accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, insuficiență renală și boala cardiacă ischemică. Mecanismele patofiziologice definitive care explică prevalența mai mare a hipertensiunii arteriale și afectarea severă a organelor țintă rămân evazive . Cu toate acestea, a crescut activitatea SNS; aport crescut de sare și sensibilitate la sare; manipularea renală afectată a sodiului și volumul plasmatic extracelular extins; activarea RAAS; modificări ale controlului circadian al tensiunii arteriale nocturne; si stresul psihosocial joaca un rol in patogeneza si mentinerea hipertensiunii cronice la afro-americani.

În ultimele trei decenii, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii la afro-americani s-au îmbunătățit semnificativ. De fapt, ratele de control de 80% și mai mari sunt realizabile la afro-americani atunci când strategiile bazate pe dovezi sunt utilizate în cadrul sistemelor de îngrijire a sănătății integrate și de susținere. Strategiile eficiente încep cu schimbări terapeutice ale stilului de viață care pun accent pe moștenirea culturală, credințele și normele comportamentale ale individului și sunt instituite în contextul îmbunătățirii autogestionării și autoeficacității pacientului. Sunt esențiale medicamente antihipertensive sigure, eficiente și accesibile, utilizate în combinație pentru a atinge obiectivul tensiunii arteriale și a comunității generale , a sistemelor de sănătate și a politicilor. Trimiterea la un specialist în hipertensiune arterială este indicată atunci când TA rămâne necontrolată în ciuda tratamentului cu doze maxime de medicamente din trei sau mai multe clase recomandate.

Creșterea recrutării și reținerii afro-americanilor în studiile clinice cu hipertensiune arterială rămâne o provocare importantă în cercetare. Alte provocări includ creșterea numărului de cercetători afro-americani și a altor minorități etnice și rasiale subreprezentate, interesați de cercetarea hipertensiunii. Scopul unui astfel de efort include în mod corespunzător toate aspectele cercetării biomedicale, comportamentale și din științe sociale
în hipertensiune arterială și leziuni ale organelor țintă legate de hipertensiune arterială. Diseminarea și implementarea strategiilor de cercetare pentru accelerarea transpunerii descoperirilor cercetării în - controlul susținut al TA, reducerea cu succes a leziunilor organelor țintă și eliminarea inechităților legate de sănătate merită un accent.

Disclaimer

Opiniile exprimate în acest capitol sunt cele ale autorului și nu reprezintă neapărat punctele de vedere ale Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge; National Institutes of Health; sau Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al Statelor Unite.

Referințe

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR și colab. Evaluarea comparativă globală, regională și națională a riscurilor a 79 de riscuri comportamentale, de mediu și ocupaționale și metabolice sau grupuri de riscuri în 188 de țări, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013. *Lancet* . 2015;386:2287-2323.
2. Kung HC, Xu J. Mortalitatea legată de hipertensiune în Statele Unite, 2000-2013. *Rezumat de date NCHS* . 2015;(193):1-8.
3. Apostolides AY, Cutter G, Daugherty SA, et al. Incidența de trei ani a hipertensiunii arteriale în treisprezece comunități din SUA. *Anterior Med* . 1982;11:487.
4. Levine DA, Lewis CE, Williams OD, et al. Variabilitatea geografică și demografică a incidenței hipertensiunii arteriale la 20 de ani: studiul CARDIA. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:39-47.
5. Carson AP, Howard G, Burke GL, Shea S, Levitan EB, Muntner P. Diferențele etnice în incidența hipertensiunii arteriale printre adulții de vârstă mijlocie și în vârstă: studiul multi-etnic al aterosclerozei. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:1101-1107.
6. He J, Klag MJ, Appel LJ, Charleston J, Whelton PK. Incidența de șapte ani a hipertensiunii arteriale într-o cohortă de afro-americani și albi de vârstă mijlocie. *Hipertensiune arterială* . 1998;31:1130-1135.
7. *Hipertensiunea la negri: epidemiologie, fiziopatologie și tratament* . Chicago: Year Book Medical Publishers; 1985.
8. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Prevalența și controlul hipertensiunii arteriale la adulți: Statele Unite, 2011-2014. *Rezumat de date NCHS* . 2015;(220):1-8.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Actualizarea statisticilor pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2016;133:e38-e360.
10. Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJ, Lim SS. Prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale în județele Statelor Unite, 2001-2009. *PLoS One* . 2013;8:e60308.
11. Voors AW, Webber LS, Berenson GS. Studiu în timp al tensiunii arteriale la copii pe o perioadă de trei ani. Studiul inimii Bogalusa. *Hipertensiune arterială* . 1980;2(4 Pt 2):102-108.
12. Voors AW, Webber LS, Berenson GS. Studii în timp ale tensiunii arteriale la copii - Studiul inimii Bogalusa. *Am J Epidemiol* . 1979;109:320-334.
13. Muntner P, Lewis CE, Diaz KM, et al. Diferențele rasiale în măsurile anormale de monitorizare a tensiunii arteriale ambulatorii: rezultatele studiului privind dezvoltarea riscului arterei coronare la adulți tineri (CARDIA). *Sunt J hipertens* . 2015;28:640-648.

14. Selassie A, Wagner CS, Laken ML, Ferguson ML, Ferdinand KC, Egan BM. Progresia este accelerată de la prehipertensiune la hipertensiune la negri. *Hipertensiune arterială* . 2011;58:579-587.
15. Cooper RS, Liao Y, Rotimi C. Este hipertensiunea arterială mai severă în rândul negrilor din SUA sau este mai frecventă hipertensiunea severă? *Ann Epidemiol* . 1996;6:173-180.
16. Schmieder RE, Rockstroh JK, Luchters G, Hammerstein U, Messerli FH. Comparație a afectarii timpurii a organelor țintă între albi și negri cu hipertensiune arterială sistemică ușoară . *Am J Cardiol* . 1997;79:1695-1698.
17. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Tendințe în tensiunea arterială în rândul adulților cu hipertensiune arterială: Statele Unite, 2003 până în 2012. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:54-61.
18. Sim JJ, Handler J, Jacobsen SJ, Kanter MH. Strategii de implementare sistemică pentru îmbunătățirea hipertensiunii arteriale: experiența Kaiser Permanente Southern California. *Can J Cardiol* . 2014;30:544-552.
19. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Control îmbunătățit al tensiunii arteriale asociat cu un program de hipertensiune la scară largă. *JAMA* . 2013;310:699-705.
20. Shaw KM, Handler J, Wall HK, Kanter MH. Îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale într-o - populație multietnică mare din California prin schimbări în furnizarea de asistență medicală, 2004-2012. *Prev Dis* . 2014;11:E191.
21. Ogunniyi MO, Croft JB, Greenlund KJ, Giles WH, Mensah GA. Diferențele rasiale/etnice în microalbuminurie în rândul adulților cu prehipertensiune și hipertensiune arterială: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES), 1999-2006. *Sunt J hipertens* . 2010;23:859-864.
22. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. Inima, rinichii și creierul ca organe țintă în hipertensiune arterială . *Cardiol Clin* . 2002;20:225-247.
23. Izzo JL, Jr., Taylor AA. Sistemul nervos simpatic și baroreflexe în hipertensiune arterială și hipotensiune arterială. *Curr Hypertens Rep* . 1999;1:254-263.
24. Musante L, Treiber FA, Strong WB, Levy M. Istoric familial de hipertensiune arterială și reactivitate cardiovasculară la stimularea rece a frunții la copiii de sex masculin de culoare. *J Psihosom Res* . 1990;34:111-116.
25. Anderson NB. Diferențele rasiale în reactivitatea cardiovasculară indusă de stres și hipertensiune : starea actuală și probleme de fond. *Taur psihic* . 1989;105:89-105.
26. Knox SS, Hausdorff J, Markovitz JH. Reactivitatea ca un predictor al tensiunii arteriale ulterioare: diferențe rasiale în Studiul de dezvoltare a riscului arterei coronariene la adulți tineri (CARDIA). *Hipertensiune arterială* . 2002;40:914-919.
27. Nesbitt S, Victor RG. Patogenia hipertensiunii arteriale la afro-americani. *Insuficiență cardiacă congestionată* . 2004;10:24-29.
28. Sullivan JM. Sensibilitate la sare. Definiție, concepție, metodologie și probleme pe termen lung. *Hipertensiune arterială* . 1991;17(1 Suppl):I61-I68.
29. Richardson SI, Freedman BI, Ellison DH, Rodriguez CJ. Sensibilitatea la sare: o recenzie cu accent pe negrii non-hispanici și hispanici. *J Am Soc Hypertens* . 2013;7:170-179.
30. Weinberger MH. Sensibilitatea la sare este asociată cu o mortalitate crescută atât la oamenii normali, cât și la cei hipertensivi. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2002;4:274-276.
31. Basile JN. Sensibilitatea la sare prezice mortalitatea independent de tensiunea arterială crescută: un studiu de urmărire de 27 de ani. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2001;3:258-259.
32. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Sensibilitatea la sare, presiunea pulsului și moartea la oamenii normali și hipertensivi. *Hipertensiune arterială* . 2001;37(2 Pt 2):429-432.
33. Bihorac A, Tezcan H, Ozener C, Oktay A, Akoglu E. Asocierea dintre sensibilitatea la sare și afectarea organelor țintă în hipertensiunea esențială. *Sunt J hipertens* . 2000;13:864-872.
34. Weinberger MH. Hipertensiunea la afro-americani: rolul clorurii de sodiu și al volumului lichidului extracelular. *Semin Nefrol* . 1996;16:110-116.
35. Aviv A, Hollenberg NK, Weder AB. Glomerulopatia de sodiu: feedback tubuloglomerular și leziune renală la afro-americani. *Rinichi Int* . 2004;65:361-368.
36. Bartley K, Jung M, Yi S. Dieta și tensiunea arterială: diferențe între albi, negri și hispanici din New York City 2010. *Ethn Dis* . 2014;24:175-181.
37. Weinberger MH, Luft FC, Bloch R, et al. Efectele de creștere a tensiunii arteriale ale aportului alimentar ridicat de sodiu: diferențele rasiale și rolul potasiului. *J Am Coll Nutr* . 1982;1:139-148.
38. Michel FS, Norton GR, Majane OH, și colab. Contribuția concentrațiilor circulante de angiotensinogen la variațiile aldosteronului și tensiunii arteriale într-un grup de ascendenți africani depinde de aportul de sare. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:62-69.
39. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Complicații ale organelor țintă și evenimente cardiovasculare asociate cu hipertensiunea mascata și hipertensiunea cu haină albă: analiză din Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* . 2015;66:2159-2169.
40. Profant J, Dimsdale JE. Tipare de rasă și tensiune arterială diurnă. O revizuire și metaanaliza . *Hipertensiune arterială* . 1999;33:1099-1104.
41. Hebert LA, Agarwal G, Ladson-Wofford SE, et al. Tensiunea arterială nocturnă la afro-americanii hipertensivi tratați în comparație cu europe-americanii hipertensivi tratați. *J Am Soc Nephrol* . 1996;7:2130-2134.
42. Harshfield GA, Treiber FA, Wilson ME, Kapuku GK, Davis HC. Un studiu longitudinal al diferențelor etnice în modelele de tensiune arterială ambulatorie la tineri. *Sunt J hipertens* . 2002;15:525-530.
43. Harshfield GA, Hwang C, Grim CE. Variația circadiană a tensiunii arteriale la negri: influența vârstei, sexului și activității. *J Hum Hypertens* . 1990;4:43-47.
44. Napan S, Kwagyan J, Randall OS, Xu S, Ketete M, Maqbool AR. Tensiunea arterială nocturnă nu scade la afro-americanii obezi. *Monitorizare presă de sânge* . 2011;16:111-116.
45. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Manevrarea sodiului renal și tensiunea arterială nocturnă. *Semin Nefrol* . 2007;27:565-571.
46. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Factori de risc psihosocial pentru hipertensiune arterială: o actualizare a literaturii. *Curr Hypertens Rep* . 2014;16. 483–483.
47. Rosenthal T, Alter A. Stresul ocupational si hipertensiune arteriala. *J Am Soc Hypertens* . 2012;6:2-22.
48. Sparrenberger F, Cichelero FT, Ascoli AM și colab. Stresul psihosocial provoacă hipertensiune ? O revizuire sistematică a studiilor observaționale. *J Hum Hipertens* . 2009;23:12-19.
49. Spruill TM, Gerin W, Ogedegbe G, Burg M, Schwartz JE, Pickering TG. Factorii socioeconomici și psihosociali mediază diferențele de rasă în scăderea tensiunii arteriale nocturne. *Sunt J hipertens* . 2009;22:637-642.
50. Bosworth HB, Powers B, Grubber JM și colab. Diferențele rasiale în controlul tensiunii arteriale: potențiali factori explicativi. *J Gen Intern Med* . 2008;23:692-698.
51. Brondolo E, Rieppi R, Kelly KP, Gerin W. Rasismul perceput și tensiunea arterială: o revizuire a literaturii și critică conceptuală și metodologică. *Ann Behav Med* . 2003;25:55-65.
52. Sampson Marea Britanie, Mensah GA. Întâlnirea clinică inițială cu pacientul cu hipertensiune arterială stabilită. *Cardiol Clin* . 2010;28:587-595.
53. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și ale dietei DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. *N Engl J Med* . 2001;344:3-10.
54. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Grupul de cercetare colaborativă DASH. *N Engl J Med* . 1997;336:1117-1124.
55. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. Ghidul AHA/ACC 2013 privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* . 2014;63(25 Pt B): 2960-2984.
56. Borjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlof B. Activitatea fizică și exercițiul scad tensiunea arterială la persoanele cu hipertensiune arterială: revizuirea narativă a 27 de studii randomizate. *Br J Sports Med* . 2016;50:1-8.
57. Staffileno BA, Minnick A, Coke LA, Hollenberg SM. Răspunsurile tensiunii arteriale la activitatea fizică în stilul de viață în rândul femeilor afro-americane tinere, predispuse la hipertensiune arterială. *J Cardiovasc Nurs* . 2007;22:107-117.
58. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Efectele modificării complete ale stilului de viață asupra controlului tensiunii arteriale: principalele rezultate ale studiului clinic PREMIER. *JAMA* . 2003;289:2083-2093.
59. Akinseye OA, Williams SK, Seixas A, et al. Somnul ca mediator în calea care leagă factorii de mediu cu hipertensiunea arterială: o revizuire a literaturii. *Int J Hipertens* . 2015;2015:926414.
60. Smith ML, Pacchia CF. Apneea în somn și hipertensiunea arterială: rolul chemoreflexelor la om. *Exp Physiol* . 2007;92:45-50.
61. Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS. Apneea în somn și hipertensiune arterială sistemică: o revizuire a asociației cauzale. *Am J Med* . 1991;91:190-196.
62. Hale L, Do DP. Diferențele rasiale în auto-raporturile privind durata somnului într-un studiu bazat pe populație. *Dormi* . 2007;30:1096-1103.
63. Institutul de Medicină. Ghiduri de practică clinică în care putem avea încredere. *Academia Națională de Științe* . 2013; www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx .
64. Institutul de Medicină. Găsirea a ceea ce funcționează în asistența medicală: standarde pentru revizuiri sistematice. *Academia Națională de Științe* . 2013; www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-Systematic-Reviews.aspx .
65. Weber MA. Orientări publicate recent de hipertensiune arterială ale jurnaliștilor JNC 8, Societatea Americană de Hipertensiune/Societatea Internațională de Hipertensiune și alte organizații majore: introducere într-un număr focal al Jurnalului de Hipertensiune Clinică. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2014;16:241-245.
66. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Ghid de practică clinică pentru managementul hipertensiunii în comunitate o declarație a Societății Americane de Hipertensiune și a Societății Internaționale de Hipertensiune. *J Hipertens* . 2014;32:3-15.
67. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;5(311):507-520.
68. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: Raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2572.
69. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Managementul hipertensiunii arteriale la negri: o actualizare a Declarației de consens al Societății Internaționale privind hipertensiunea la negri. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:780-800.
70. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. Recomandările Programului de educație pentru hipertensiune canadiană din 2015 pentru măsurarea tensiunii arteriale, diagnosticarea, evaluarea riscului, prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Can J Cardiol* . 2015;31:549-568.
71. Bangalore S, Ogedegbe G, Gyamfi J, et al. Rezultate cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei față de alți agenți antihipertensivi la persoanele de culoare hipertensive. *Am J Med* . 2015;128:1195-1203.
72. Ogedegbe G, Shah NR, Phillips C și colab. Eficacitatea comparativă a tratamentului pe bază de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei asupra rezultatelor cardiovasculare la negrii hipertensivi față de albi. *J Am Coll Cardiol* . 2015;15(66):1224-1233.
73. Chen Y, Hu S, Li Y, Yan B, Shen G, Wang L. Revizuirea sistematică a ghidurilor de practică clinică a hipertensiunii arteriale bazate pe povara bolii: o perspectivă globală. *J Evid Bazat Med* . 2014;7:52-59.
74. Egan BM, Bland VJ, Brown AL și colab. Hipertensiunea la afro-americani cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani: declarație din partea societății internaționale de hipertensiune la negri. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2015;17:252-259.
75. Williams RA, Flack JM, Gavin JR, III, Schneider WR, Hennekens CH. Linii directoare pentru gestionarea afro-americanilor cu risc înalt cu factori de risc cardiovascular multipli: recomandări ale unui grup de experți de consens. *Ethn Dis* . 2007;17:214-220.
76. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al. Managementul hipertensiunii arteriale la afro-americani: declarație de consens a Grupului de lucru pentru hipertensiune la afro-americani al Societății Internaționale pentru hipertensiune la negri. *Arch Intern Med* . 2003;163:525-541.
77. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
78. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ și colab. Rezultatele studiului SPRINT: cele mai recente știri în managementul hipertensiunii. *Hipertensiune arterială* . 2016;67:263-265.
79. Bakris GL, Ferdinand KC, Douglas JG, Sowers JR. Tratamentul optim al hipertensiunii arteriale la afro-americani. Atingerea și menținerea obiectivelor de tensiune arterială. *Postgrad Med* . 2002;112:73-80, 83.
80. Ferdinand KC. Recomandări pentru managementul populațiilor speciale: populații rasiale și etnice. *Sunt J hipertens* . 2003;16(11 Pt 2):50S-54S.
81. Bartolome RE, Chen A, Handler J, Platt ST, Gould B. Managementul îngrijirii populației și abordarea bazată pe echipe pentru a reduce disparitățile rasiale în rândul afro-americanii/negrilor cu hipertensiune arterială. *Perm* J. 2016;20:53-59.
82. Branson RD, Davis K, Jr., Butler KL. Participarea afro-americanilor la cercetarea clinică: importanță, bariere și soluții. *Am J Surg* . 2007;193:32-39.
83. Park IU, Taylor AL. Rasa și etnia în studiile de terapie antihipertensivă pentru prevenirea rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică. *Ann Fam Med* . 2007;5:444-452.
84. Sheikh A. De ce sunt minoritățile etnice subreprezentate în studiile de cercetare din SUA? *PLoS Med* . 2006;3:e49.
85. Oddone EZ, Olsen MK, Lindquist JH și colab. Înscrierea în studiile clinice în funcție de rasa pacienților: experiența din Programul de Studii Cooperative VA (1975-2000). *Control Clin Trials* . 2004;25:378-387.
86. Freimuth VS, Quinn SC, Thomas SB, Cole G, Zook E, Duncan T. Opiniile afro-americanilor asupra cercetării și studiului Tuskegee Syphilis. *Soc Sci Med* . 2001;52:797-808.
87. Hill MN, Bone LR, Hilton SC, Roary MC, Kelen GD, Levine DM. Un studiu clinic pentru a îmbunătăți îngrijirea hipertensiunii arteriale la tinerii bărbați de culoare urbană: recrutare, urmărire și ieșire . *Sunt J hipertens* . 1999;12:548-554.

Hipotensiunea ortostatică (OH) este o problemă medicală semnificativă

42 Orthostatic Hypotension

Italo Biaggioni



; apare la aproximativ 6% dintre vârstnicii sănătoși din comunitate , 18% până la 54% dintre rezidenții azilului de bătrâni și până la 60% la vârstnicii internați în spital. [1] Incidența OH crește exponențial după vârsta de 65 de ani, iar importanța sa este probabil să crească pe măsură ce populația noastră îmbătrânește. [2] OH nu este doar o cauză a dizabilității și a calității vieții afectate, dar este și asociată cu o creștere de 2,6 ori a riscului de cădere, [3] și este un factor de risc independent pentru creșterea mortalității. [4] Pacientul prototip cu hipotensiune arterială ortostatică este un vârstnic fragil, cu multiple comorbidități și cu multiple medicamente. [5] Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă comorbiditate în rândul pacienților cu OH; este prezent la aproximativ 70% dintre pacienți. [5] În schimb, hipotensiunea ortostatică este prezentă la aproximativ 10% dintre pacienții trimiși la specialiști în hipertensiune arterială, [6] iar în studiile comunitare hipertensiunea este puternic asociată cu OH. [7] Coexistența hipertensiunii arteriale cu hipotensiunea ortostatică reprezintă o provocare de management, deoarece tratamentul unei afecțiuni o poate agrava pe cealaltă. Prin urmare, este important ca medicii care tratează pacienții hipertensivi să cunoască fiziologia pato a hipotensiunii ortostatice, care în cele din urmă va ghida tratamentul acesteia.

FIziopatologie

Când un individ normal stă în picioare, până la 700 ml de sânge se acumulează în picioare și venele abdominale inferioare. Returul venos scade, rezultând o scădere tranzitorie a debitului cardiac. Reducerea volumului sanguin central și a presiunii arteriale este sesizată de receptorii de volum cardiopulmonar și baroreceptorii arteriali. Semnalele aferente de la acești receptori ajung la centrii vasomotorii din trunchiul cerebral. Fibrele eferente din acești centri reduc debitul parasimpatic și măresc fluxul simpatic. Noradrenalina este eliberată de la terminalele nervoase simpatice postganglione la organele țintă, rezultând o creștere a frecvenței cardiace și a contractilității cardiace, restabilirea parțială a întoarcerii venoase și umplerea ventriculară diastolică prin venoconstricție și o creștere a rezistenței periferice prin vasoconstricție arteriolară. Ca efect net al acestor mecanisme de adaptare, debitul cardiac în poziție verticală rămâne redus cu 10% până la 20% în comparație cu decubitul dorsal, tensiunea arterială sistolică (TAS) este redusă cu 5 până la 10 mm Hg, tensiunea arterială diastolică crește cu 2 până la 5 mm Hg, tensiunea arterială medie rămâne aproape nemodificată și ritmul cardiac crește cu 5 până la 20 bătăi pe minut.

Deteriorarea acestor mecanisme neuronale autonome compensatorii are ca rezultat OH. Tulburările neurodegenerative primare ale sistemului nervos autonom sunt cauza celor mai severe cazuri de OH. Patologia comună a acestor afecțiuni sunt depozitele de alfa-sinucleină care formează corpi Lewy în nervii noradrenergici periferici (insuficiență autonomă pură, boala Parkinson) sau incluziuni citoplasmatice gliale în căile autonome centrale (atrofie a sistemelor multiple). [8,9] În

marea majoritate a pacienților, totuși, OH este rezultatul unor forme mai ușoare de afectare autonomă (deseori legate de îmbătrânire sau diabet) suprapuse cu alți factori agravanți (adesea medicamente).

CONSECINȚELE CLINICE ALE HIPOTENSIUNII ORTOSTATICE

OH afectează starea funcțională și calitatea vieții pacienților afectați de aceasta. În plus, este asociată cu o creștere de 2,6 ori a riscului de cădere la vârstnici, iar această asociere rămâne după corectarea altor factori de risc. [3] Pacienții cu OH prezintă de obicei sincopă și căderi, [10,11] o - asociație care a fost documentată la 24% până la 31% dintre pacienții care se prezintă la vizite la departamentul de urgență. [12,13] Mai multe studii epidemiologice au raportat că OH este asociată cu boala coronariană, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă. [10,11] Prezența OH dublează riscul de a dezvolta boli renale cronice, [12] și ca factor de risc independent este comparabil cu boala coronariană, fumatul, hipertrigliceridemia și alți factori de risc care primesc mai multă atenție. [2] Important, în ultimele 2 decenii, dovezile din studii epidemiologice transversale și longitudinale au identificat OH ca un factor de risc independent pentru morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea de orice cauză. [4,13]

Prin urmare, hipotensiunea ortostatică reprezintă o povară pentru sistemul de sănătate al Statelor Unite. Un raport recent a arătat că rata anuală generală pentru spitalizările legate de OH este de 36 la 100.000 de adulți din SUA, iar această rată crește constant odată cu vârsta și poate ajunge până la 233 la 100.000 la cei cu vârsta de 75 de ani sau mai mult. [5] Având în vedere că populația demografică din SUA se schimbă rapid, populația în vârstă reprezentând aproape 20% din populația totală a SUA în următorii 20 de ani, impactul spitalizărilor legate de OH va fi o provocare mai mare pentru serviciile noastre de sănătate și pentru comunitatea medicală.

EVALUAREA PACIENTULUI CU HIPOTENSIUNE ORTOSTATICĂ

OH este definită ca o reducere susținută a TAS de cel puțin 20 mm Hg sau a tensiunii arteriale diastolice (TAD) de 10 mm Hg în decurs de 3 minute de la starea în picioare sau înclinarea cu capul în sus la cel puțin 60 de grade. [14] La pacienții hipertensivi, o reducere a TAS de 30 mm Hg este considerată un criteriu mai adecvat pentru hipotensiunea ortostatică, deoarece magnitudinea scăderii tensiunii arteriale ortostatice depinde de tensiunea arterială inițială. [14] Simptomele tipice ale OH sunt amețeli, amețeli, oboseală, slăbirea vederii și dureri de umăr („cuier”). Pacienții pot fi asimptomatici sau pot avea dificultăți în identificarea simptomelor . Este util să se ia în considerare faptul că, de regulă, simptomele nu ar trebui să înceapă niciodată în timp ce pacientul este în decubit dorsal, ar trebui să apară mai ales în picioare și ar trebui să fie retrăite rapid stând sau întins. Simptomele tind să fie mai rele în

medii și dacă pacienții stau pe loc. Severitatea OH este, de asemenea, mai mare dimineața, atât de mult încât diagnosticul de OH este mai probabil să fie pus dacă vitalele ortostatice sunt luate dimineața decât după-amiaza. [15]

Evaluarea și diagnosticarea OH se poate face la patul . Testarea autonomă, adesea limitată la unități specializate, este utilă pentru a evalua prezența și severitatea deficienței autonome (OH neurogenă). Totuși, nu este esențial. Măsurarea tensiunii arteriale ortostatice și a ritmului cardiac este adesea tot ceea ce este necesar. O scădere semnificativă a tensiunii arteriale ortostatice care nu este asociată cu o creștere adecvată a frecvenței cardiace indică OH neurogenă. O altă alternativă practică la testarea specializată este încercarea clinică de a îmbunătăți OH prin eliminarea factorilor care pot declanșa sau agrava OH (vezi mai jos sub management); orice OH semnificativ care rămâne este probabil să aibă o componentă neurogenă importantă.

Lista etiologiilor care cauzează OH neurogenă este lungă, dar cele mai multe devin evidente după o evaluare cuprinzătoare. În principiu, orice boală care provoacă neuropatie periferică poate provoca neuropatie autonomă și OH neurogenă. În practică, diabetul zaharat (DZ) este cel mai frecvent vinovat. Controlul strict al glicemiei poate întârzia progresia neuropatiei autonome în diabetul de tip 1, [16] dar dovezile pentru diabetul de tip 2 sunt mai puțin clare. Deficiența de B12 trebuie exclusă deoarece tratamentul său poate duce la îmbunătățirea OH. [17] O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care dezvoltă OH severă cu debut subacut și progresie rapidă, deoarece aceștia au adesea un sindrom autoimun sau paraneoplazic; în unele cazuri, OH neu rogenă poate fi problema de prezentare care duce la diagnosticul bolii de bază. [18]

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII LA PACIENTUL CU HIPOTENSIUNE ORTOSTATICĂ

La întâlnirea unui pacient hipertensiv cu hipotensiune arterială ortostatică concomitentă, este tentant să ușurezi tratamentul antihipertensiv, în încercarea de a preveni sincopa și căderile. Dovezile actuale sugerează însă că o astfel de abordare este greșită. În studiile asupra vârstnicilor care trăiesc în comunitate, incidența OH a crescut de la 2% la 5% atunci când hipertensiunea era prezentă, dar a fost cea mai mare (19%) la cei cu hipertensiune arterială necontrolată. [7,19] Este important că prezența OH în sine nu a crescut riscul de cădere, în timp ce vârstnicii cu hipertensiune arterială necontrolată și OH au avut un risc de cădere de peste două ori mai mare. [19] Această observație pledează în favoarea tratării atât a OH cât și a hipertensiunii la acești pacienți.

Întrebarea evidentă este ce antihipertensive trebuie utilizate la pacienții cu OH și care ar trebui evitate? Există dovezi limitate din studiile randomizate controlate pe care să se bazeze recomandările. Este de la sine înțeles că antihipertensivele care interferează cu mecanismele compensatorii ortostatice autonome vor agrava OH, iar studiile observaționale au constatat într-adevăr că utilizarea alfa-blocantelor, [6,7] beta-blocante, [6,7,20] și simpaticoli centrale [6] sunt asociate cu OH. O asociere similară se găsește și cu utilizarea diureticelor tiazidice. [6,7] Nu s-au găsit asocieri semnificative între prezența OH și utilizarea -blocanților canalelor de calciu. [7,20] Prezența OH a fost redusă la pacienții care au primit blocanți ai receptorilor de angiotensină într-un studiu, [6] crescut la pacienții care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la altul, [7] și nicio asociere nu a fost observată la pacienții care utilizează antihipertensive care vizează sistemul renină-angiotensină într-un al treilea studiu. [20]

Unii pacienți pot avea hipertensiune izolată în decubit dorsal. Acest lucru se observă cel mai frecvent la pacienții cu forme primare severe de insuficiență autonomă, [21] la care tensiunea arterială așezată poate fi complet normală sau doar ușor crescută. Nu există un acord cu privire la faptul dacă hipertensiunea izolată în decubit dorsal trebuie tratată sau nu. Hipertensiunea în decubit dorsal, totuși, este asociată cu hipertrofia ventriculară stângă [22] și scăderea rinichilor

funcție. [23] În plus, pacienții grav afectați pot slăbi până la 2 kilograme în timpul nopții. [24] Acest lucru este cauzat de diureza de presiune și explică de ce pacienții sunt mai rău dimineața devreme. Prin urmare, tratamentul hipertensiunii în decubit dorsal ar putea îmbunătăți teoretic OH. În timpul zilei, pur și simplu evitarea poziției în decubit dorsal este cea mai bună modalitate de a trata acești pacienți. În timpul nopții, s-a dovedit că mai multe antihipertensive administrate la culcare reduc hipertensiunea în decubit dorsal, inclusiv plasturele de nitroglicerină (care trebuie îndepărtat la prima oră dimineața), [21] nebivolol, [25] losartan, [24] și sildenafil. [26] Din păcate, niciuna nu s-a dovedit să îmbunătățească OH dimineața următoare, fie pentru că nu reduc diureza nocturnă, fie pentru că au efecte hipotensive reziduale dimineața.

MANAGEMENTUL HIPOTENSIUNII ORTOSTATICE LA PACIENTUL HIPERTENSIV

Scopul tratamentului și strategia generală

Scopul principal al tratamentului OH este reducerea simptomelor și îmbunătățirea stării funcționale și a calității vieții pacienților. Acest lucru necesită o creștere a tensiunii arteriale în picioare. Un studiu recent la pacienții cu boală Parkinson și OH a constatat că simptomele erau absente dacă tensiunea arterială medie (TA) în picioare era peste 75 mm Hg. [27] Acest lucru reflectă probabil pragul BP sub care autoreglementarea cerebrală este depășită. În schimb, creșterea TA peste acest nivel nu oferă niciun beneficiu terapeutic suplimentar. Astfel, scopul nu ar trebui să fie „normalizarea” tensiunii arteriale în poziție verticală, ci creșterea acesteia doar suficient pentru a atenua simptomele.

Terapia ideală va îmbunătăți selectiv TA în poziție verticală, fără a avea niciun efect asupra TA în decubit dorsal. Majoritatea agenților presori, totuși, au un efect opus și produc o creștere mai mare a TA în decubit dorsal sau așezat decât în TA în picioare. În absența selectivității presoare ortostatice, terapiile trebuie să aibă un debut rapid și o durată scurtă de acțiune pentru a evita agravarea hipertensiunii în decubit dorsal. Prin urmare, în special la pacienții cu hipertensiune arterială, este de preferat să se utilizeze agenți presori cu acțiune scurtă doar pentru a pregăti pacienții să se ridice și ar trebui evitate atunci când pacienții se află întinși.

Presupunem că reducerea hipotensiunii ortostatice va duce la prevenirea sincopei și a căderilor, dar acest lucru nu a fost demonstrat pentru niciuna dintre terapiile disponibile în prezent. Și mai puțin sigur este că tratamentul va preveni creșterea mortalității asociate cu OH. S-ar putea argumenta că tratamentul farmacologic (de exemplu, cu fludrocortizon sau agenți presori) poate avea chiar un impact negativ asupra rezultatelor cardiovasculare.

Recomandările actuale de tratament se bazează în principal pe studii efectuate pe un număr mic de pacienți cu forme primare de insuficiență autonomă și OH severă, cu dovezi limitate de eficacitate pe termen lung în studiile clinice controlate randomizate. [28] Nu au fost concepute studii care să includă cele mai comune forme de OH, pacienți cu diabet zaharat sau pacienți vârstnici hipertensivi cu multiple comorbidități.

Eliminați factorii ofensatori

Primul pas în gestionarea OH este eliminarea oricărui factor potențial care ar putea precipita sau contribui la OH. Medicamentele sunt printre infractorii comuni. Amitriptilina, adesea folosită pentru a trata durerea în neuropatiile senzoriale (care este adesea observată la pacienții cu neuropatii autonome), este un vinovat comun. La pacienții cu hipertensiune arterială și OH, anumite medicamente trebuie evitate, cum ar fi diureticele și alfa-blocantele, dar fără a abandona cu totul tratamentul antihipertensiv (vezi anterior). De asemenea, medicii trebuie să fie conștienți de agenții antiadrenergici „ascunși”. Tamsulosin, utilizat în mod obișnuit pentru tratarea hiperplaziei benigne de prostată, este un blocant alfa cu selectivitate preferențială pentru receptorul α1A din

prostată față de receptorul α 1B din vasele de sânge. Această - selectivitate, totuși, nu este absolută, iar tamsulosinul crește riscul de hipotensiune ortostatică la persoanele susceptibile. [29] Trazodona este folosită ca antidepresiv, dar este adesea ignorat că este, de asemenea, un puternic alfa 1- blocant care poate agrava sau declanșa OH. [30] Tizanidina este comercializată ca un „relaxant muscular central”, dar din punct de vedere farmacologic este un agonist α2 foarte asemănător ca structură chimică și proprietăți antihipertensive cu clonidina [31]. și poate provoca și hipotensiune ortostatică. Insuficiența cardiacă congestivă este o comorbiditate frecventă la pacienții cu OH și este adesea tratată cu beta-blocante „vasodilatatoare” care au proprietăți alfa-blocante (carvedilol, labetalol) sau care promovează oxidul nitric (nebivolol). Acești agenți reduc TA la pacienții cu insuficiență autonomă, [25] iar dacă se dorește cardioprotecția ar părea de preferat să se utilizeze beta - blocante nevasodilatatoare. În cele din urmă, disfuncția erectilă este adesea un semn precoce (deși nespecific) al deficienței autonome, iar inhibitorii fosfodiesterazei utilizați în tratamentul acesteia pot produce scăderi profunde ale TA la pacienții cu insuficiență autonomă. [26]

Digestia alimentelor induce acumularea de sange in circulatia splanhnica cu consecinte hemodinamice asemanatoare cu cele care apar in picioare. Nu este surprinzător atunci că pacienții cu insuficiență autonomă pot avea scăderi substanțiale ale TA după mese. Nivelul maxim al TA este de obicei observat la 30 de minute după masă, este mai rău cu alimente bogate în carbohidrați și poate fi prevenit prin întârzierea absorbției glucozei cu 50 până la 100 mg acarboză. [32] Prezența hipotensiunii postprandiale trebuie investigată la toți pacienții cu OH semnificativă deoarece tratamentul acesteia poate oferi o ameliorare simptomatică semnificativă fără utilizarea agenților presori.

Contramăsuri nonfarmacologice

Pacienții ar trebui să utilizeze contramăsuri fizice care reduc acumularea venoasă, îmbunătățind astfel întoarcerea venoasă și debitul cardiac. Acestea includ statul în picioare încet și în etape, evitați să stați nemișcat și încordarea mușchilor picioarelor. [33] Ciorapii de compresie pot fi folosiți pentru a reduce acumularea venoasă în picioare, dar deoarece cea mai mare parte a acumularii are loc în abdomen [34] Sunt necesari ciorapi până la talie care produc o presiune de cel puțin 15 până la 20 mm Hg, dar sunt greu de îmbrăcat, limitând respectarea. Mulți pacienți și medici se bazează pe ciorapi până la genunchi sau până la coapsă, dar datele experimentale indică faptul că compresia picioarelor nu îmbunătățește toleranța ortostatică. Pe de altă parte, compresia abdominală selectivă este eficientă. [35] Acest lucru oferă o rațiune pentru a utiliza lianți abdominali, purtati cât mai strâns posibil, ca alternativă la ciorapii compresivi cu talie înaltă. Am descoperit recent că un liant abdominal automat, servocontrolat pentru a menține o presiune abdominală de 40 mm Hg, este la fel de eficient ca midodrina în îmbunătățirea acut a toleranței ortostatice. Teoretic, an liantul abdominal are toate proprietățile unui tratament ideal pentru OH, în special la pacienții cu hipertensiune arterială; deoarece se aplică numai în picioare, crește selectiv tensiunea arterială în poziție verticală, iar debutul și decalarea acțiunii sale sunt imediate (Tabelul 42.1). Cu toate acestea, eficacitatea și tolerabilitatea pe termen lung a acestei abordări nu au fost testate.

Agenți Presori

O ingerare în bolus de 16 uncii de apă de la robinet poate produce - creșteri dramatice ale TA la pacienții cu insuficiență autonomă. [36] Acesta nu este un efect de volum, deoarece perfuzia intravenoasă de același volum are efecte neglijabile asupra TA. Studii recente pe animale indică faptul că acest efect este declanșat de hipotonicitate la nivelul circulației porte, care declanșează apoi un reflex presor simpatic. [37] Dintre intervențiile menite să crească TA în insuficiența autonomă, bolusul de apă oral este, fără îndoială, cel mai apropiat de un agent presor ideal; acționează rapid, creșterea TA este evidentă în primele 5 până la 10 minute și atinge vârfuri în jurul a 30 de minute și este de scurtă durată. Creșterea TA produsă de bolusurile de apă orală poate fi dramatică la pacienții cu insuficiență autonomă. La vârstnicii obișnuiți este prezent și el, dar de o amploare mai mică, [38] și această abordare nu a fost testată la marea majoritate a pacienților cu OH asociată cu tulburări mai ușoare ale funcției autonome.

Piridostigmina, un inhibitor al colinesterazei care potențează acțiunile acetilcolinei, poate crește TA la pacienții cu insuficiență autonomă prin facilitarea neurotransmisiei colinergice la nivelul ganglionilor autonomi. În esență, valorifică activitatea simpatică reziduală a pacientului. Datorită acestui mecanism de acțiune, creșterea TA se observă de preferință în picioare, când tonusul simpatic rezidual este crescut; 60 mg piridostig mina crește TA în poziție verticală și reduce simptomele la pacienții cu OH și are avantajul suplimentar de a nu afecta TA în decubit dorsal. [39] Deoarece necesită tonus simpatic rezidual, poate să nu fie la fel de eficient la pacienții cu OH neurogenă severă, [40] iar creșterea dozei este limitată de efectele secundare (crampe abdominale și alte reacții adverse gastrointestinale și urgență urinară). Cu toate acestea, deoarece nu agravează hipertensiunea în decubit dorsal, poate fi deosebit de util să se încerce la pacienții hipertensivi.

Fludrocortizonul este un analog mineralocorticoid sintetic al aldostului care este adesea folosit pentru a trata OH [41] sub conceptul că extinde volumul intravascular prin creșterea reabsorbției renale de sodiu. Această creștere a volumului plasmatic, totuși , este doar tranzitorie, iar volumul plasmatic revine la valorile inițiale în aproximativ 2 săptămâni [42] probabil ca urmare a evadării mineralocorti coid. Beneficiul pe termen lung al fludrocortizonului poate fi legat de potențarea efectului presor al norepinefrinei și al angiotensinei II. Fludrocortizonul nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și este cel mai bine evitat la pacienții cu hipertensiune arterială.

TABLE 42.1 **Clinical Characteristics of Therapeutic Modalities for Orthostatic Hypotension**

	PREFERENTIAL INCREASE IN UPRIGHT BP	TIME TO PEAK ACTION	DURATION OF ACTION	EVIDENCE FROM RCT?	SIDE EFFECTS COMMENTS
Abdominal Binder	Yes	Immediate	As required	No	Uncomfortable
Oral Water Bolus	No	~20-30 min	~1 hour	No	Diuresis Best for patients with severe autonomic failure
Pyridostigmine	Yes	~1 hour	~3-4 hours	Limited	Not very potent Best for milder patients
Fludrocortisone	No	?	?	No	Supine HTN, hypokalemia
Midodrine	No	~1 hour	~3-4 hours	Yes[a]	Supine HTN, urinary obstruction
Droxidopa	No	~3 hours	~4-6 hours	Yes	Supine HTN

[a]Midodrine was approved based on an acute increase in upright blood pressure.
BP, Blood pressure; *HTN,* hypertension; *RTC,* randomized clinical trial.

Midodrina a fost aprobată în 1996 pentru tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice simptomatice pe baza unor studii care arată o îmbunătățire a presiunii sistolice în picioare de 1 minut. Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA) a acordat aprobarea accelerată folosind această creștere a TA ca efect surogat pentru eficacitatea clinică. Un studiu recent post-marketing cerut de FDA a demonstrat o reducere a simptomelor ortostatice. [43] Chiar dacă o creștere acută a TA a fost documentată în mod repetat cu midodrine la pacienții cu insuficiență automată, îmbunătățirea simptomelor nu a fost întotdeauna semnificativă. [44] Timpul său de înjumătățire relativ scurt este deosebit de util la pacienții cu hipertensiune arterială, cărora li se recomandă să nu se întindă timp de 3 până la 4 ore după fiecare doză pentru a evita hipertensiunea în decubit dorsal. Tratamentul trebuie să înceapă cu o doză de 2,5 până la 5 mg, care poate fi apoi crescută până la 10 mg de trei ori pe zi. Încercăm în mod obișnuit să menținem ultima doză zilnică, deoarece OH tinde să se îmbunătățească spontan în timpul zilei.

Droxidopa (L-treo-3,4-dihidroxifenilserina, L-treo-DOPS sau L-DOPS) este structural similar cu norepinefrina, dar are o grupare carboxil suplimentară. Este absorbit pe cale orală și este transformat în norepinefrină prin enzima dopa decarboxilază (aminoacid L-aromatic decarboxilază) care este omniprezentă în țesuturi. Aceasta este aceeași enzimă care transformă levodopa în dopamină pentru tratamentul bolii Parkinson. Studiile multicentrice, randomizate, controlate cu placebo au arătat că droxidopa este eficientă în creșterea TA și reducerea simptomelor ortostatice la pacienții cu forme primare de OH neurogenă. [45-47] Eficacitatea droxidopei dincolo de eficacitatea de 2 săptămâni testată în aceste studii este în prezent în curs de evaluare. Cauzele mai frecvente ale OH (de exemplu, neuropatia diabetică) nu au fost incluse în aceste studii, în conformitate cu dezvoltarea medicamentului pentru desemnarea produsului orfan.

Doza de droxidopa trebuie individualizată, de la 100 la 600 mg de trei ori pe zi. Creșterea TA după o singură doză atinge vârful la aproximativ 3 până la 4 ore și persistă aproximativ 6 ore. Droxidopa pare să aibă un profil de siguranță bun, cu o incidență relativ scăzută a evenimentelor adverse legate de hipertensiunea în decubit dorsal (4,9% față de 2,5%). Ne-am aștepta la o incidență mai mare a hipertensiunii în decubit dorsal atunci când droxidopa este prescrisă în afara unui studiu clinic controlat, mai ales dacă medicii o folosesc de trei ori pe zi, în loc de trei ori pe zi, cu ultima doză nu mai târziu de 5 ore înainte de culcare. Nu este clar dacă este necesară o doză de trei ori pe zi sau dacă o doză de două ori pe zi ar fi suficientă, așa cum sugerează un studiu european deschis. [48]

REZUMAT

Hipotensiunea ortostatică este o problemă medicală importantă și comună, în special la vârstnicii fragili, cu multiple comore și polifarmacie. OH este un factor de risc independent pentru cădere și mortalitate generală. Hipertensiunea arterială este printre cele mai frecvente comorbidități asociate cu OH. Coexistența hipertensiunii arteriale și a OH poate complica managementul pacienților, deoarece tratamentul unuia îl poate agrava pe celălalt. Cu toate acestea, există dovezi că hipertensiunea necontrolată agravează OH, așa că ambele ar trebui gestionate. Datele limitate disponibile sugerează că blocanții receptorilor de angiotensină și blocanții canalelor de calciu sunt antihipertensive preferabile pentru acești pacienți. Pacienții cu hipertensiune izolată în decubit dorsal pot fi tratați prin simpla evitare a poziției în decubit dorsal în timpul zilei și cu doze de antihipertensivi cu acțiune scurtă înainte de culcare . Tratamentul OH la pacienții hipertensivi ar trebui să se concentreze mai întâi pe contramăsuri conservatoare și abordări terapeutice care nu agravează hipertensiunea arterială. În primul rând, eliminarea medicamentelor care pot declanșa sau agrava OH, inclusiv a celor care sunt ușor de trecut cu vederea (de exemplu, tamsulosin, tizanidină, sildenafil, trazodonă și beta-blocante vasodilatatoare). OH și hipotensiunea postprandială pot fi prevenite cu lianți abdominali și, respectiv, acarboză, fără a fi nevoie de

crește tensiunea arterială inițială. Piridostigmina poate îmbunătăți selectiv TA în picioare la pacienții cu forme mai ușoare de insuficiență autonomă, iar bolul de apă orală poate crește acut, dar tranzitoriu, tensiunea arterială la pacienții cu insuficiență autonomă severă. Dacă sunt necesari agenți presori tradiționali, se pot folosi midodrina și droxidopa. Scopul este de a folosi cea mai mică doză care va ameliora simptomele, administrată numai atunci când este nevoie, care la majoritatea pacienților este dimineața devreme și după-amiaza devreme.

Disclaimer

Autorul a fost consultant pentru Shire PLC, este consultant pentru Lundbeck și a solicitat un brevet pentru un liant abdominal automat pentru tratarea hipotensiunii ortostatice.

Referințe

1. PA scăzut. Prevalența hipotensiunii ortostatice. *Clin Auton Res* . 2008;18(Suppl 1):8-13.
2. Shibao C, Biaggioni I. Hipotensiunea ortostatică și riscul cardiovascular. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:1042-1044.
3. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. Asocierea dintre hipotensiunea ortostatică și căderile recurente la rezidenții azilului de bătrâni. *Am J Med* . 2000;108:106-111.
4. Xin W, Lin Z, Mi S. Hipotensiunea ortostatică și riscul de mortalitate: o meta-analiză a studiilor de cohortă. *Inima* . 2014;100:406-413.
5. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Spitalizări legate de hipotensiune arterială ortostatică în Statele Unite. *AmJ Med* . 2007;120:975-980.
6. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, et al. Hipotensiune arterială ortostatică la o cohortă de pacienți hipertensivi care se referă la o clinică de hipertensiune arterială. *J Hum Hipertens* . 2015;29:599-603.
7. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. Asocierea dintre hipotensiunea ortostatică și utilizarea medicamentelor în studiul britanic privind inima și sănătatea femeilor. *Vârsta Îmbătrânire* . 2010;39:51-56.
8. Biaggioni I. Controlul simpatic al circulației în hipertensiune arterială: lecții din tulburările auto nomice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2003;12:175-180.
9. Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, și colab. Hipertensiunea mediată simpatic în insuficiența auto-nomică. *Circulația* . 2000;101:2710-2715.
10. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ și colab. Hipotensiunea arterială ortostatică și incidența bolii coronariene: studiul Riscul de ateroscleroză în comunități. *Sunt J hipertens* . 2000;13:571-578.
11. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Airaksinen KE. Hipotensiunea ortostatică și riscul de infarct miocardic la vârstnicii care locuiesc la domiciliu. *J Intern Med* . 2004;255:486-493.
12. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, Couper D, Vupputuri S. Ortostatic hypotension and incident chronic kidney disease: the atherosclerosis risk in community study. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:1054-1059.
13. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, Curb JD. Hipotensiunea ortostatică prezice mortalitatea la bărbații în vârstă: Programul Honolulu Heart. *Circulația* . 1998;98:2290-2295.
14. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB și colab. Declarație de consens cu privire la definiția hipotensiunii ortostatice, a sincopei mediate neuronal și a sindromului de tahicardie posturală. *Clin Auton Res* . 2011;21:69-72.
15. Ooi WL, Barrett S, Hossain M, Kelley-Gagnon M, Lipsitz LA. Modelele de tensiune arterială ortostatică se modifică și corelațiile lor clinice într-o populație fragilă, în vârstă. *J Amer Med Conf. univ* . 1997;277:1299-1304.
16. Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. Grupul de cercetare pentru controlul diabetului și a complicațiilor. *N Engl J Med* . 1993;329:977-986.
17. Moore A, Ryan J, Watts M, Pillay I, Clinch D, Lyons D. Toleranța ortostatică la pacienții în vârstă cu deficiență de vitamina B12 înainte și după înlocuirea vitaminei B12. *Clin Auton Res* . 2004;14:67-71.
18. Shibao C, Muppa P, Semler MW, Peltier AC, Biaggioni I. O dilemă permanentă: insuficiență autonomă precedând limfomul Hodgkin. *Am J Med* . 2014;127:284-287.
19. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, et al. Hipertensiunea arterială, hipotensiunea ortostatică și riscul de cădere la o populație în vârstă care locuiește în comunitate: menținerea echilibrului, a vieții independente, a intelectului și a entuziasmului la vârstnicii din Boston. *J Am Geriatr Soc* . 2011;59:383-389.
20. Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, et al. Terapia antihipertensivă cu un singur agent și comportamentul ortostatic al tensiunii arteriale la adulții în vârstă folosind măsurători bătăi la bătăi: studiul longitudinal irlandez privind îmbătrânirea. *PLoS One* . 2016;11:e0146156.
21. Shannon J, Jordan J, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hipertensiune arterială* . 1997;30:1062-1067.
22. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhrim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascu lar damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet* . 2000;355:725-726.
23. Garland EM, Gamboa A, Okamoto L, et al. Insuficiență renală a insuficienței autonome pure. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:1057-1061.
24. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Angiotensina II, independent de activitatea reninei plasmatice, contribuie la hipertensiunea arterială a insuficienței autonome. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:701-706.
25. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, et al. Nebivololul, dar nu metoprololul, scade tensiunea arterială în hipertensiunea umană sensibilă la oxid nitric. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:1241-1247.
26. Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, et al. Funcția excesivă de oxid nitric și reglarea tensiunii arteriale la pacienții cu insuficiență autonomă. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:1531-1536.
27. Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Hipotensiunea ortostatică în boala Parkinson: cât de mult cădeți sau cât de jos coborâți? *Mov Disorder* . 2015;30:639-645.
28. Logan IC, Witham MD. Eficacitatea tratamentelor pentru hipotensiunea ortostatică: o revizuire sistematică. *Vârsta Îmbătrânire* . 2012;41:587-594.
29. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tratamentul cu tamsulosin pentru hiperplazia benignă de prostată și riscul de hipotensiune arterială severă la bărbații cu vârsta cuprinsă între 40 și 85 de ani din Statele Unite: analize de fereastra de risc folosind metodologia între și în cadrul pacienților. *BMJ* . 2013;347:f6320.
30. Poon IO, Braun U. Prevalența ridicată a hipotensiunii ortostatice și corelarea acesteia cu medicamente potențial cauzale în rândul veteranilor în vârstă. *J Clin Pharm Ther* . 2005;30:173-178.

31. Miettinen TJ, Kanto JH, Salonen MA, Scheinin M. Efectele sedative și simpaticolitice ale tizanidinei orale la voluntari sănătoși. *Anestezie Analg* . 1996;82:817-820.
32. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Acarboza, un inhibitor al alfa-glucozidazei, atenuează - hipotensiunea postprandială în insuficiența autonomă. *Hipertensiune arterială* . 2007;50:54-61.
33. Krediet CT, van Lieshout JJ, Bogert LW, Immink RV, Kim YS, Wieling W. Încrucișarea picioarelor îmbunătățește toleranța ortostatică la subiecții sănătoși: un studiu încrucișat controlat cu placebo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 2006;291:H1768-H1772.
34. Diedrich A, Biaggioni I. Deplasări segmentare ale fluidului ortostatic. *Clin Auton Res* . 2004;14:146-147.
35. Smit AAJ, Wieling W, Fujimura J, et al. Utilizarea compresiei abdominale inferioare pentru a combate hipotensiunea ortostatică la pacienții cu disfuncție autonomă. *Clin Auton Res* . 2004;14:167-175.
36. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, Biaggioni I, Robertson D. Un răspuns presor puternic provocat de apă potabilă. *Lancet* . 1999;353:723.
37. McHugh J, Keller NR, Appalsamy M, et al. Mecanismul osmopresor portal legat de potențialul receptor tranzitoriu vaniloid 4 și controlul tensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2010;55:1438-1443.
38. Jordan J, Shannon JR, Black BK și colab. Răspunsul presor la consumul de apă la oameni: un reflex simpatic? *Circulația* . 2000;101:504-509.
39. Cântărețul W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA. Inhibarea acetilcolinesterazei: o abordare nouă în tratamentul hipotensiunii ortostatice neurogene. *J Neurol Neurosurg Psihiatrie* . 2003;74:1294-1298.
40. Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Eficacitatea comparativă a yohimbinei împotriva piridostigminei pentru tratamentul hipotensiunii ortostatice în insuficiența autonomă. *Hipertensiune arterială* . 2010;56:847-851.
41. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortizonul și somnul în poziție cu capul sus limitează scăderea posturală a debitului cardiac în insuficiența autonomă. *Clin Auton Res* . 2000;10:35-42.
42. Chobanian AV, Volicer L, Tifft CP, Gavras H, Liang CS, Faxon D. Hipertensiunea indusă de mineralocorticoizi la pacienții cu hipotensiune ortostatică. *N Engl J Med* . 1979;301:68-73.
43. Smith W, Wan H, Much D și colab. Beneficiul clinic al clorhidratului de midodrine în hipotensiunea ortostatică simptomatică: un studiu de fază 4, dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, cu masă basculabilă. *Clin Auton Res* . 2016;26:269-277.
44. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, et al. Eficacitatea atomoxetinei versus midodrină pentru tratamentul hipotensiunii ortostatice în insuficiența autonomă. *Hipertensiune arterială* . 2014;64:1235-1240.
45. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, et al. Studiu randomizat de întrerupere a pacienților cu hipotensiune arterială ortostatică neurogenă simptomatică care răspund la droxidopa. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:101-107.
46. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa pentru tratamentul pe termen scurt al hipotensiunii ortostatice neurogene simptomatice în boala Parkinson (nOH306B). *Mov Disorder* . 2015;30:646-654.
47. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa pentru hipotensiune ortostatică neurogenă : un studiu de fază 3 randomizat, controlat cu placebo. *Neurologie* . 2014;83:328-335.
48. Mathias CJ, Senard JM, Braune S, Watson L, Aragishi A, Keeling JE, Taylor MD. L-treo-dihidroxifenilserina (L-treo-DOPS; droxidopa) în gestionarea hipotensiunii ortostatice neurogene: un studiu multinațional, multicentric, cu doze în atrofia sistemelor multiple și insuficiența autonomă pură. *Clin Auton Res* . 2001;11:235-242.

43 Hipertensiune arterială rezistentă

Guillaume Bobrie, Laurence Amar, Anne-Laure Faucon, Anne-Marie Madjalian și Michel Azizi



Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă boală cronică în țările dezvoltate, cu o prevalență de aproximativ 25% până la 30% la adulți. [1] Hipertensiunea arterială (TA) rămâne unul dintre principalii factori de risc care influențează morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. [2,3] Managementul actual al hipertensiunii arteriale se bazează pe cunoștințele acumulate de-a lungul a mai bine de o jumătate de secol, disponibilitatea mai multor medicamente antihipertensive puternice și active pe cale orală care vizează diferite căi fiziopatologice, dovezile cumulate din mai multe studii randomizate controlate și meta-analize și sute de pagini de ghiduri actualizate în mod regulat de experți din întreaga lume. Cu toate acestea, hipertensiunea arterială rămâne slab controlată la nivel mondial, iar incidența acesteia este în creștere, din cauza îmbătrânirii populației și a epidemiei de obezitate. [1,4] Cu toate acestea, doar unii dintre pacienții pentru care pragurile TA recomandate nu sunt atinse au efectiv hipertensiune arterială rezistentă (RHTN).

Conform ghidurilor comune ale Societății Europene de Hipertensiune (ESH)/Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), [5] hipertensiunea arterială este definită ca fiind rezistentă la tratament „atunci când o strategie terapeutică care include măsuri adecvate de stil de viață plus un diuretic și alte două medicamente antihipertensive aparținând unor clase diferite în doze adecvate (dar nu include neapărat un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi) nu reușește să scadă valorile TA sistolice (TAS) și mai puține decât valorile diastolice (PAS) mm9040. Hg, respectiv." Aceste linii directoare nu specifică ce clase de medicamente antihipertensive, altele decât un diuretic, ar trebui utilizate pentru a defini RHTN. Ghidurile NICE-UK (Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Regatul Unit) recomandă ca regimul cu trei medicamente să includă un blocant al sistemului renină angiotensinei (RAS) (adică un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei [ACE] sau un blocant al receptorului angiotensinei II [ARB], dar nu ambele), un blocant al canalului de calciu cu acțiune prelungită (CCC) și un blocant (CCC) asemănător canalului de calciu. diuretic în absența insuficienței renale. [6] Ghidurile Asociației Americane de Inimă includ, de asemenea, TA controlată de patru sau mai multe medicamente în definiția RHTN [7] ; această abordare urmărește identificarea pacienților care ar putea beneficia de anumite (1) proceduri de diagnosticare pentru a detecta hipertensiunea secundară sau (2) opțiuni de tratament. Obiectivele TA recomandate în general pentru toți pacienții hipertensivi sunt o TAS mai mică de 140 mm Hg și o TAD mai mică de 90 mm Hg. Unele orientări recomandă ținte mai mici ale TA pentru pacienții cu diabet sau boală renală cronică și praguri mai mari pentru pacienții cu vârsta peste 80 de ani, [8-11] după cum se arată în Tabelul 43.1 . Ghidurile NICE-UK sugerează, de asemenea, definirea RHTN după confirmarea prin monitorizarea ambulatorie a TA în cazul unei TA medie pe zi mai mare de 135/85 mm Hg, în ciuda tratamentului cu combinația unui blocant RAS, un CCB și un diuretic. [6]

Orientările Statelor Unite oferă o listă a dozelor optime/adecvate dintr-un număr limitat de medicamente antihipertensive disponibile în SUA care ar trebui utilizate pentru a trata pacienții hipertensivi. [7] Nu există o astfel de listă detaliată în alte linii directoare, iar medicamentele antihipertensive utilizate, împreună cu dozele acestora, variază considerabil de la o țară la alta. În plus, dozele optime/adecvate de medicamente antihipertensive pot diferi între indivizi, nu numai în ceea ce privește eficacitatea, ci și **398.**
din punct de vedere al tolerabilitatii. În plus, niciunul dintre liniile directoare nu subliniază clar că ar trebui să se utilizeze preferențial - medicamentele cu acțiune prelungită, care sunt mai îngăduitoare în cazul omiterii unei doze, sau terapia triplă combinată cu doză fixă într-o singură pilulă, pentru a reduce povara zilnică a comprimatului, favorizând astfel aderența la tratament (vezi mai târziu). În cele din urmă, publicarea PATHWAY2 (Prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale cu terapie bazată pe algoritm) [12] și SPRINT (Proba de intervenție a tensiunii arteriale sistolice) [13] studiile din 2015 pot influența definiția RHTN prin (1) includerea combinației unei doze mici de spironolactone cu tripla terapie menționată mai sus și (2) favorizarea utilizării pragurilor mai mici ale TA.

PREVALENTA SI INCIDENTA HIPERTENSIUNII REZISTENTE

Este dificil de estimat prevalența RHTN adevărată. [14-16] Această prevalență este în mod clar mai mică decât cea a RHTN „aparent", care poate fi atribuită măsurării inadecvate a TA la birou, hipertensiunii de haină albă, utilizării de combinații neoptimale de medicamente în doze neadecvate sau neaderării la tratament. Estimarea acestuia depinde astfel de mai mulți factori, inclusiv cadrul clinic (populație generală, centru terțiar de referință, studiu clinic), intervalul de timp de evaluare, clasele și dozele optime de tratament antihipertensiv utilizate, excluderea sau reținerea pacienților care nu respectă tratamentul, metoda de măsurare a TA și pragul TA selectat. În sondajul National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) din 2003 până în 2008, 8,9% dintre adulții americani cu hipertensiune incluși în sondaj (12,8% dintre cei tratați) au fost clasificați ca rezistenți, deoarece TA de birou era de 140/90 mm Hg și au raportat că foloseau antihipertensive pentru că au raportat medicamente antihipertensive din trei clase diferite de medicamente din patru clase diferite sau trei clase diferite de medicamente antihipertensive. indiferent de TA. [17] Prevalența RHTN aparentă a crescut de la 15,9% dintre pacienții tratați în 1998 până în 2004 la 28% dintre pacienții tratați în 2005 până în [2008.18] O analiză a datelor înregistrărilor electronice de la peste 200 de clinici comunitare din SUA între 2007 și 2010 a arătat că 31,5% din 468.877 de pacienți hipertensivi aveau TA necontrolată (TA la birou >140/90 mm Hg), dar că doar 9,5% au fost tratați cu trei sau mai multe medicamente antihipertensive. [19] Terapia triplă combinată de medicamente a fost considerată optimă în doar 4,7% din populația totală de studiu. [19]

Deloc surprinzător, prevalența RHTN este mai mare în centrele de referință terțiare decât în alte părți. RHTN a fost confirmată prin - monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM) la 19,3% dintre cei 1034 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani internați într-un centru terțiar de referință de spital universitar din Paris. [20] O altă modalitate de estimare a prevalenței RHTN este analiza rezultatelor studiilor randomizate controlate. O meta-analiză a 20 de studii observaționale și trialuri controlate randomizate a estimat prevalența RHTN la 13,72% (interval de încredere [IC] 95%: 11,19% -16,24%) pentru studiile observaționale și 16,32% (IC 95%: 10,68% -21 de teste randomizate). [16] În cele din urmă, prevalența RHTN este cea mai mare la pacienții cu o rată scăzută de filtrare glomerulară (RFG) și albuminurie (adică, boală cronică de rinichi), la care poate fi la fel de

ridicat până la 50%. [21,22] Într-o cohortă bazată pe populație, prevalența risc coronarian mai mare de 20%, boală cronică de rinichi și prezența

TABLE 43.1 Office Blood Pressure Goals According to Guidelines and Patient Characteristics

YEAR	GUIDELINE	POPULATION	GOAL OFFICE BP (MM HG)
2015	Canadian Hypertension Education Program recommendations[8]	Adults <80 years Adults ≥80 years Adults with diabetes Adults with CKD	<140/90 <150 <130/80 <140/90
2014	Eighth Joint National Committee (JNC 8) Hypertension Guidelines[10]	Adults <60 years Adults ≥60 years Adults with diabetes Adults with CKD	<140/90 <150/90 <140/90 <140/90
2014	American Society of Hypertension/International Society of Hypertension (ASH/ISH) Clinical practice guidelines[9]	Adults <80 years Adults ≥80 years Adults ≥80 years with CKD or diabetes Adults <80 years with CKD and albuminuria	<140/90 <150/90 <140/90 <130/80
2013	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) guidelines for the management of arterial hypertension[5]	Adults <80 years Adults ≥80 years Adults with diabetes Adults with CKD without proteinuria Adults with CKD with overt proteinuria Adults with CHD	<140/90 <150/90 <140/85 <140/90 <130/90 <140/90
2012	Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease clinical practice guideline (KDIGO)[11]	Adults with CKD and urine albumin <30 mg/24 h Adults with CKD and urine albumin ≥30 mg/24 h	<140/90 <130/80
2011	National Institute for Health and Care Excellence-United Kingdom (NICE-UK) guidance[6]	Adults <80 years Adults ≥80 years	<140/90 <150/90

BP, Blood pressure; *CKD,* chronic kidney disease; *CHD,* coronary heart disease.

hipertensiunii refractare, fenotipul extrem al RHTN, definit ca TA necontrolată (≥ 140/90 mm Hg) la cinci sau mai multe medicamente antihipertensive, a fost de 3,6% la participanții cu RHTN (n = 2144) și 41,7% la participanții cu medicamente antihipertensive din cinci sau mai multe clase de medicamente. [23] În toate aceste setări, prevalența RHTN este probabil supraestimată, deoarece este în general definită pe baza măsurătorilor TA de birou. Utilizarea sistematică a ABPM într-un registru spaniol care includea peste 8000 de pacienți cu RHTN, definit pe baza unei TA de birou de cel puțin 140/90 mm Hg, în ciuda tratamentului cu trei medicamente antihipertensive, a arătat că 37,5% dintre acești pacienți aveau de fapt hipertensiune pseudorezistentă (HTN) din cauza (1) unui coagulare albă de cabinet sau cauzând coagularea albă. metodă slabă de măsurare a TA de birou. [24] Aceste rezultate sugerează că măsurătorile TA în afara cabinetului (adică, măsurarea ABPM sau auto-măsurarea TA la domiciliu) ar trebui utilizate sistematic pentru definirea și confirmarea RHTN, pentru a exclude pseudorezistența. [6,7,25-27]

Datele privind incidența RTHN sunt rare. Un singur studiu retrospectiv de cohortă a două planuri de sănătate integrate a evaluat incidența RHTN la o populație de 205 750 de pacienți cu hipertensiune arterială nou diagnosticată. [28] Incidența RHTN a fost de 16,2% (1,9% din cohorta inițială) după o urmărire mediană de 1,5 ani în rândul pacienților care au luat trei sau mai multe medicamente antihipertensive timp de cel puțin 1 lună pentru care au fost disponibile măsurătorile de urmărire a TA de birou (n = 24.499). [28] Într-un studiu randomizat controlat care a evaluat eficacitatea de scădere a TA a terapiei combinate cu o singură pilulă, doză fixă, triplă, 29% dintre pacienții tratați cu cea mai mare doză zilnică (25 mg hidroclorotiazidă/320 mg valsartan/10 mg amlodipină) timp de 8 săptămâni mai mult de 8 săptămâni de BP/mm90 au avut încă H140/mg90. [29]

FACTORI CARE CONTRIBUIE LA HIPERTENSIUNEA REZISTENTA

Caracteristicile pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă

RHTN se asociază semnificativ cu vârsta înaintată, fiind masculin, de origine africană, TA inițială la diagnosticul de hipertensiune arterială, cea mai mare TA atinsă vreodată pe parcursul vieții pacientului, vizite frecvente în ambulatoriu, obezitate, diabet zaharat, un Framingham de 10 ani.

leziunilor organului țintă. [17,19,30-33] Apneea obstructivă în somn (OSA) este, de asemenea, frecvent asociată cu hipertensiune , în special la pacienții obezi și este de aproape patru ori mai frecventă la pacienții cu RHTN decât la pacienții cu hipertensiune controlată. [34] Această prevalență mai mare poate reflecta frecvența mai mare a obezității, excesul de aldosteron sau suprasolicitarea simpatică la acești pacienți. [35,36] OSA trebuie suspectată la pacienții obezi cu gât scurt, care sforăie și prezintă somnolență diurnă și treziri frecvente de noapte , la care se vede apnee. [37] Chestionarul Epworth este utilizat pentru depistarea OSA, care este diagnosticată prin polisomnografie.

RHTN este, de asemenea, asociată cu o prevalență mai mare a -afectarii organelor terminale, incluzând hipertrofia ventriculară stângă (LVH) îngroșarea carotidei intime-media, microalbuminurie și leziuni retiniene, decât hipertensiunea bine controlată. [38,39] Asocierea frecventă a afectarii organelor țintă și gruparea factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu RHTN reprezintă riscul mai mare de un eveniment cardiovascular major la acești pacienți și, prin urmare, de un prognostic prost pe termen scurt. [28] Într-adevăr, după o urmărire mediană de 3,8 ani, pacienții cu RHTN incident au avut un risc mai mare de evenimente cardiovasculare (raportul de risc ajustat [HR], 1,47; IC 95%, 1,33 până la 1,62) decât cei cu hipertensiune arterială controlată. [28] Riscul pe termen lung de evenimente adverse majore, inclusiv deces, este mult mai mare la femeile care prezintă semne de ischemie miocardică și RHTN (HR, 1,77; 95% CI, 1,26 până la 2,49) decât la cele cu hipertensiune arterială controlată. [40] La pacienții cu boală renală cronică, RHTN este, de asemenea, asociată cu un risc cardiovascular mai mare (HR: 1,98, 95% CI: 1,14 până la 3,43) și evenimente renale (HR: 2,66, 95% CI: 1,62 până la 4,37). [41,42]

În consecință, pacienții cu RHTN raportează un grad mai mare de îngrijorare cu privire la nivelurile lor ridicate de TA și o povară emoțională mai mare, inclusiv o percepție mai slabă a stării lor generale de sănătate, decât pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată. [43]

Factorii stilului de viață

Consumul excesiv de sare favorizează hipervolemia, care se observă frecvent la pacienții cu RHTN, și scade eficacitatea diureticelor și a blocanților RAS. [44-48] Efectele consumului excesiv de sare sunt deosebit de marcate la vârstnici

pacienți, la cei de origine africană și la cei cu boală cronică de rinichi. Aportul zilnic de sare poate fi evaluat prin registre alimentare, chestionare sau prin măsurarea excreției de sodiu pe o perioadă de 24 de ore.

Abuzul de alcool este, de asemenea, un factor major care stă la baza controlului slab al TA [33,46] printr-un efect vasoconstrictiv direct mediat, cel puțin parțial, de overdrive simpatică (vezi mai târziu). Este, de asemenea, asociat cu excesul de greutate și cu respectarea scăzută a tratamentului, ambele contribuind și la RHTN (vezi mai târziu).

În cele din urmă, TA crește constant cu indicele de masă corporală (IMC). Excesul de greutate sau obezitatea este asociată cu un control semnificativ mai slab al TA. Excesul de greutate și obezitatea sunt observate frecvent la pacienții cu RHTN. [32]

Neaderarea la tratamentul antihipertensiv

Neaderarea la medicamentele antihipertensive și la măsurile stilului de viață este un factor cheie care stă la baza rezistenței la tratament și aceasta rămâne o provocare majoră pentru sănătatea publică. [49] Neaderarea este asociată cu un prognostic cardiovascular slab. [50-52] Mai mulți factori legați de boală, de medic, de tratament și de pacient, fie singuri, fie în combinație, promovează neaderarea la tratament și sunt comuni tuturor bolilor cronice, inclusiv hipertensiunea arterială. [49,53] Acești factori includ (1) lipsa simptomelor la pacienții cu hipertensiune arterială; (2) educația inadecvată a pacientului care duce la o înțelegere slabă a obiectivului BP care trebuie atins, a strategiei de tratament, a echilibrului dintre beneficiile și riscul tratamentului și necesitatea unui tratament pe tot parcursul vieții; (3) tulburări cognitive, în special la pacienții vârstnici sau la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau alte cauze de demență; (4) utilizarea unor regimuri complexe de medicamente antihipertensive, în special dacă sunt - combinate cu tratamente pentru diabet, dislipidemie sau alte afecțiuni comorbide, crescând greutatea comprimatelor și numărul de medicamente consumate pe zi [54] ; (5) prescripții ilizibile; (6) apariția reacțiilor adverse legate de medicamente, care pot modifica calitatea vieții, în special la pacienții care anterior erau asimptomatici (de exemplu, tuse cu inhibitori ai ECA, înroșire sau edem la nivelul picioarelor cu CCB, disfuncție sexuală cu diuretice sau beta-blocante, gută cu diuretice, hipotensiune arterială simptomatică etc.); și (7) o relație slabă între furnizorul de servicii medicale și pacient, inclusiv (a) prea puțin timp petrecut cu pacienții, (b) o lipsă de explicații despre hipertensiune arterială și beneficiile tratamentului sau (c) o lipsă de luare în considerare a plângerilor pacientului cu privire la efectele secundare legate de medicamente din partea medicului. [55] Factorii psihosociali, percepția îngrijorărilor legate de tratament, depresia, consumul excesiv de alcool, lipsa de credință în eficacitatea tratamentului, barierele practice în calea tratamentului și accesul redus la medici ocupați și lipsiți de empatie, costurile mari cu medicamentele și programările, lipsa asigurării de sănătate, șomajul , veniturile mici și respectarea slabă a stilului de viață au fost, de asemenea, asociate cu schimbarea stilului de viață. [56-58] Este important să luăm în considerare punctul de vedere și convingerile pacientului cu privire la cauzele și efectele hipertensiunii arteriale și tratamentul acesteia. [59] O revizuire sistematică a 53 de studii din 16 țări a arătat că o mare parte dintre pacienți (1) au simțit că hipertensiunea lor este cauzată în principal de stres și, prin urmare, nu au crezut că este necesar un tratament odată ce stresul a fost eliberat, (2) au fost reticenți în a utiliza tratament antihipertensiv și (3) au avut îngrijorări cu privire la efectele secundare și riscul de dependență de droguri. [59]

Au fost dezvoltate diverse metode directe și indirecte de evaluare a aderenței la tratamentele medicamentoase. [49,53] Metodele directe includ observarea directă a administrării tratamentului într-un cadru medicalizat, cum ar fi o clinică de TA, detectarea unui medicament sau a metabolitului acestuia în sânge sau urină sau determinarea unui marker farmacodinamic. [49,53] Metodele indirecte includ chestionare pentru pacient, cum ar fi chestionarul Morisky cu opt itemi (MMAS-8), [60] auto-rapoarte, jurnalele pacienților, numărul de pastile, ratele de completare a rețetelor, evaluarea clinică a pacientului

răspunsul, sistemele electronice de monitorizare a medicamentelor și determinarea markerilor fiziologici. [49,53] Markerii farmacodinamici ai expunerii la un anumit tratament antihipertensiv includ, de exemplu, bradicardia la pacienții cu beta-blocante , hiperuricemia sau guta la pacienții cu diuretice, creșterea concentrației plasmatice de renina la pacienții cu diuretice sau blocanți ai RAS, creșterea concentrației urinare de N-acetil-seril-aspartil-lizil-prolină la pacienții cu inhibitori ai SDKP-1 (AcSDKPACE) [-1] și efecte secundare legate de medicamente.

Prevalența neaderentei la tratamentul antihipertensiv la pacienții cu RHTN rămâne ridicată atunci când este evaluată prin analize toxicologice bazate pe cromatografie lichidă de înaltă performanță sau ultra-performanță cu spectrometrie de masă în tandem (HP LC-MS/MS) pentru a detecta prezența unui anumit medicament prescris în probele de plasmă sau urină. S-a constatat că aproximativ 50% dintre pacienții care frecventează clinicile specializate de TA pentru RHTN nu respectă regimul de medicamente prescris, pe baza lipsei de detectare a unuia sau mai multor medicamente antihipertensive prescrise în plasmă sau urină. [62-65] Cu toate acestea, nedetectarea unui medicament nu este suficientă pentru a concluziona cu certitudine că pacientul nu respectă tratamentul antihipertensiv. Modificări sau variabilitate între subiecte ale farmacocineticii medicamentelor (absorbție, distribuție, metabolism sau eliminare) legate de (1) afecțiuni comorbide asociate (de exemplu, bypass gastrointestinal etc.), (2) factori genetici, inclusiv polimorfisme ale genelor care codifică enzimele sau transportatorii de metabolizare a medicamentelor, (3) interacțiunile de inhibare a medicamentelor sau inducerea transportului de proteine, precum citocromilor P450, în special CYP3A4, sau ai transportatorilor de medicamente, cum ar fi glicoproteina P, [66-68] etc.), sau (4) interferență cu alimente (de exemplu, aport ridicat de sodiu, [69] sucul de grepfrut, ceaiurile din plante [67,68]) pot influența puternic farmacocinetica medicamentelor antihipertensive, ducând la nedetectarea acestora în probele biologice. În schimb, detectarea unor cantități semnificative de medicamente în plasmă sau urină nu este suficientă pentru a confirma aderența optimă la tratament în fiecare zi. Într-adevăr, pacienții manifestă adesea o mai bună aderență la tratament în săptămâna anterioară și în săptămâna imediat după vizitele medicale. [53] Acest fenomen, cunoscut sub numele de „efectul periuței de dinți", poate fi amplificat dacă pacienții sunt conștienți că la fiecare vizită se efectuează monitorizarea regulată a medicamentelor. [53]

În concluzie, fiecare metodă de măsurare a aderenței la tratament are avantaje și dezavantaje, iar metoda aleasă depinde de disponibilitatea în cadrul clinic. [53] Unele metode sunt ușor de utilizat (chestionar standardizat, determinarea variabilelor fiziologice), în timp ce altele, precum detectarea medicamentelor sau observarea directă a tratamentului, sunt mult mai dificil de implementat.

Sunt necesare mai multe moduri de intervenție pentru a îmbunătăți conformitatea, dar eficacitatea lor pe termen lung nu a fost încă stabilită în mod clar. [70] Aceste moduri de intervenție includ îmbunătățirea relației medic-pacient, empatia din partea medicului atunci când pacienții își descriu plângerile, educarea pacientului, furnizarea de memento-uri în ambalajul medicamentelor, vizite frecvente la clinică, auto-monitorizarea TA, abilitarea și autogestionarea pacientului, mesaje text, utilizarea de asistență medicală unică și asistență medicală din partea familiei și de la alte medicamente. [70-72] Cu toate acestea, complexitatea acestor intervenții le poate face dificil de implementat în practica de zi cu zi, în care medicii sunt supuși unui număr de constrângeri care pot limita timpul disponibil.

Automonitorizarea TA la domiciliu poate îmbunătăți conformitatea pacientului cu tratamentul medicamentos, dar studiile clinice au raportat beneficii mixte. [73] În 6 din 11 studii controlate randomizate incluse într-o revizuire sistematică, utilizarea intervențiilor „complexe multimodale" care implică măsurarea auto-TA a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative ale aderenței la tratament. [74] Respectarea tratamentului a fost măsurată prin numărarea pastilelor, ratele de completare a farmaciilor, auto-raportare și electronice.

dispozitive de monitorizare, dar nu prin LC-MS/MS. O meta-analiză a 23 de studii randomizate controlate care au inclus 7037 de pacienți a arătat că teletransmiterea măsurătorilor auto-TA a dus la o tensiune arterială mai mică (TAS mai mică cu 4,7 mm Hg și TAD mai mică cu 3,3 mm Hg) decât îngrijirea obișnuită. Această abordare a îmbunătățit astfel controlul TA, în ciuda absenței unei influențe semnificative asupra aderenței la tratament. [75]

Managementul auto-TA cuplat cu monitorizarea auto-TA poate îmbunătăți în continuare aderența la tratament, așa cum se arată în studiul controlat randomizat TASMIN-SR. [76] Acest studiu a comparat managementul auto-TA cu auto-titrarea medicamentelor antihipertensive, folosind un algoritm de tratament precis cu îngrijire obișnuită la 450 de pacienți cu risc cardiovascular ridicat. După 12 luni, a fost raportată o diferență în TA de 9,2/3,1 mm Hg în favoarea grupului de auto-gestionare. [76]

Aceste studii nu au inclus în mod specific pacienții cu RHTN sau au monitorizat respectarea tratamentului, dar se pare că teletransmiterea măsurătorilor de automonitorizare a TA și autotitrarea medicamentelor îmbunătățesc controlul TA printr-o mai bună complianță la tratament. Cu toate acestea, eficacitatea pe termen lung a acestei abordări și aplicabilitatea ei externă la toți pacienții rămâne îndoielnică. Această abordare necesită probabil participarea activă și motivată a pacienților bine educați și instruiți, fără deficiențe cognitive.

Sprijinul din partea profesioniștilor din domeniul sănătății, inclusiv farmaciștii și asistentele medicale, consilierea, sprijinul motivațional sau terapia cognitiv-comportamentală și ajutorul suplimentar din partea familiei pot crește, de asemenea, respectarea tratamentului. [70] Intervențiile tehnologice pentru educație, consiliere, automonitorizare, feedback și memento-uri electronice sunt din ce în ce mai utilizate, dar dovezile privind eficacitatea lor pentru îmbunătățirea conformității la tratament sunt inconsistente. [77]

Utilizarea terapiilor combinate duble sau triple cu o singură pilulă o dată pe zi reduce povara comprimatelor, [72] simplifică regimurile de tratament fără a crește incidența efectelor secundare și s-a demonstrat că îmbunătățește complianța la tratament. Toate acestea ar trebui, la rândul lor, să ajute pacienții să atingă și să-și mențină TA și să atingă obiectivul de tratament pe termen scurt și lung de reducere a riscului cardiovascular. [78,79] În cele din urmă, utilizarea monitoarelor electronice de pilule îmbunătățește controlul TA, probabil prin îmbunătățirea complianței la tratament, [80,81.] dar aceste dispozitive sunt scumpe și nu sunt ușor disponibile în afara studiilor clinice.

Inerția clinică

Inerția clinică este definită ca lipsa intensificării tratamentului la un pacient ale cărui obiective de tratament nu au fost atinse. Această inerție este un alt factor major care contribuie la controlul inadecvat al TA și la alți factori de risc asociați. A fost evaluat pentru prima dată în 1998, într-un studiu al Administrației Veteranilor, în care rata de inerție clinică a atins 75%. [82] Inerția clinică este, din păcate, frecventă. În sondajul CardioMonitor 2004 reprezentativ la nivel național, tratamentul a fost intensificat pentru hipertensiune arterială necontrolată la 32% din vizitele pacienților în SUA și la 14% până la 26% din vizitele pacienților în țările europene. [83] O analiză a datelor înregistrărilor electronice pentru pacienții din 200 de centre clinice din SUA a arătat că doar 4,7% dintre pacienții hipertensivi incluși în analiză li s-a prescris o triplă terapie optimă, inclusiv un diuretic și cel puțin două alte medicamente pentru hipertensiune arterială, la o doză de cel puțin 50% din doza maximă recomandată pentru hipertensiune arterială. [19] Această proporție scăzută evidențiază deficiențe în prescrierea terapiei triple optime la pacienții hipertensivi de către furnizorii de servicii medicale, în ciuda necesității acestui tratament.

Există multe motive pentru această inerție clinică și o revizuire sistematică a identificat 293 de bariere potențiale în calea conformității cu ghidurile pentru medici. [84,85] Cele mai frecvent invocate motive pentru absența intensificării tratamentului antihipertensiv se referă la (1) medicii mulțumiți de modificarea TA obținută prin prescripție, în ciuda faptului că

persistența TA sistolică peste prag la pacienții lor [86] ; (2) numărul de factori de risc cardiovascular asociați și de afecțiuni comorbide care trebuie luate în considerare simultan 87 ; (3) efectele secundare ale tratamentelor antihipertensive raportate de pacienți în timpul vizitei [88] ; și (4) lipsa de timp pentru a găsi un regim de medicamente bine tolerat. [89]

Utilizarea unor algoritmi de tratament strict bazați pe protocol poate depăși inerția clinică, oferind furnizorilor de servicii medicale reguli de prescripție simple și accesibile, așa cum se arată în studiul controlat, randomizat, randomizat în grup canadian de intervenție simplificată de tratament pentru controlul hipertensiunii (STITCH). [90 Într-adevăr, acest studiu a arătat că un algoritm antihipertensiv simplificat care include (1)] terapie combinată inițială în doză mică cu doză fixă cu un diuretic și un blocant RAS; (2) revalorizarea terapiei combinate; (3) adăugarea și titrarea unui blocant al canalelor de calciu și (4) adăugarea unui agent antihipertensiv non-prima linie, a fost superioară practicii bazate pe ghiduri pentru atingerea unei TA de birou țintă < 140/90 mm Hg după 6 luni de urmărire (64,7% față de 52,7%; respectiv, $p = 0$). [90] Astfel de algoritmi pot fi încorporați în instrumentele de decizie de sprijin clinic pentru a reduce inerția clinică, dar îmbunătățirea ipotetică rezultată în controlul TA la pacienții cu RHTN este incertă. Într-adevăr, în studiul de denervare renală pentru hipertensiune arterială (DENERHTN), doar 18% dintre pacienții cu RHTN tratați cu triplă terapie standardizată randomizati în grupul de control au obținut controlul TA (<130/80 mm Hg la 24 de ore de ABPM) în ciuda tratamentului conform unui algoritm strict care include adăugarea secvențială de mg spironolac, 251 mg. bisoprolol, prazosin 5 mg și rilmenidină 1 mg la vizitele lunare, conform rezultatelor TA la domiciliu. [91]

Screening pentru hipertensiune arterială secundară

Prevalența hipertensiunii secundare este mult mai mare la pacienții cu RHTN. Frecvența hipertensiunii arteriale secundare a fost estimată la 5% în populația generală, dar poate fi de până la 10% până la 20% la pacienții cu RHTN. [20] Până la 50% dintre pacienții cu RTHN trimiși pentru denervare renală pot avea hipertensiune arterială secundară. [91]

Pacienții cu RHTN confirmat ar trebui, astfel, să fie examinați pentru hipertensiune arterială secundară. [7,25-27,92] Motive suplimentare pentru depistarea hipertensiunii secundare sunt:

1. Debut precoce al hipertensiunii arteriale (adică înainte de vârsta de 30 de ani) la pacienții fără alți factori de risc (antecedente familiale, obezitate etc.)
2. Hipertensiune arterială de gradul III (>180/110 mm Hg) sau urgențe hipertensive
3. Creșterea bruscă a TA la un pacient anterior stabil
4. Fără scufundare sau scufundare inversă în timpul monitorizării ambulatorie a TA de 24 de ore
5. Prezența afectarii organelor țintă (LVH, retinopatie hipertensivă - etc.)

Unele etiologii ale hipertensiunii arteriale secundare sunt frecvente, în timp ce altele sunt mult mai puțin frecvente [7,25-27,92] după cum este indicat în Tabelul 43.2 .

Screening pentru hipertensiunea indusă de medicamente

RHTN indus de medicamente este adesea subestimat. Mai multe medicamente prescrise pentru alte afecțiuni decât hipertensiunea arterială pot crește TA în sine sau pot reduce efectul de scădere a TA al tratamentelor antihipertensive (Tabelul 43.3) . Unele medicamente induc retenția de sodiu asociată cu extinderea volumului extracelular . Alții activează direct sau indirect sistemul nervos simpatic, acționează direct asupra tonusului muscular netezi arterial sau nu au un mecanism clar de acțiune (pentru revizuire, vezi referințe 67,68,93) . În cele din urmă, unele medicamente pot interfera direct sau indirect cu profilul farmacocinetic și/sau farmacodinamic al medicamentului antihipertensiv. [66,68] O examinare sistematică a recomandărilor din 12 clinici naționale din Regatul Unit

TABELUL 43.2 Cauze frecvente și mai puțin frecvente ale hipertensiunii arteriale secundare

Cauze comune	
Hiperaldosteronism primar (prevalența raportată: 7% până la 20%)	• Hipokaliemie spontană sau indusă de diuretice, hipertrofie ventriculară stângă, aldosteron ridicat și niveluri scăzute de renine. • Screening: raportul aldosteron plasmatic/renină sau raportul aldosteron plasmatic/activitatea reninei plasmatice în condiții standardizate afecțiuni (corectarea hipokaliemiei și retragerea medicamentelor care afectează RAS). Test de confirmare: test de perfuzie salină, test de captopril, test de fludrocortizon, test de sodiu oral. • Imagistică: CT sau RMN suprarenale, prelevare de probe de venă suprarenală.
Stenoza arterei renale (prevalența raportată: 2% până la 24%)	• Boală aterosclerotică generalizată (boală coronariană sau periferică, lovituri carotide, abdominale sau femurale); fumat, diabet; antecedente de edem pulmonar rapid; paciente tinere (displazie fibromusculară); deteriorarea acută a funcției renale după inhibitori ai ECA sau ARB, insuficiență renală recentă, rinichi mic unilateral. • Screening: ecografie duplex, angiografie CT sau angiografie RM. • Hipertensiunea renovasculara poate fi cauzata si de alte etiologii rare, inclusiv arterita Takayasu, sectiunea arterei renale, neurofibromatoza, scleroza tuberosa, pseudoxantomul elastic, sindromul Ehlers-Danlos vascular, sindromul Alagille, sindromul Williams, sindromul Turner, medioliza arteriala segmentara.
Boala parenchimatoase renale (prevalența raportată: 1% până la 2%)	• Albuminurie sau hematurie microscopică, insuficiență renală, edeme ale picioarelor. • Screening: concentrația plasmatică a creatininei sau cistatinei C, concentrația de albumină în urină, electroliți din sânge, sânge conta. • Imagistică: ecografie renală. Dacă este necesar, biopsie renală.
Mai puțin frecvente (Prevalență raportată: <1%)	
Feocromocitom	• Hipertensiune paroxistică; palpitații; transpiraţie; paloare; dureri de cap; istoric familial de feocromocitom; asociate boli genetice (MEN 2, von Hippel Lindau, neurofibromatoză, paragangliom ereditar). • Screening: concentrația plasmatică de metanefrină sau determinarea metanefrinei urinare pe 24 de ore. • Imagistică: CT suprarenale sau MR. Dacă rezultatele imagistice abdominale sunt negative, localizarea scintigrafică cu Scanarea metaiodobenzilguanidinei marcate cu ^{123}I sau Poate fi indicată scanarea PET cu ^{18}F-fluorodeoxiglucoză sau RMN suplimentar pentru întregul corp. • Screening genetic pentru mutații patogene.
Boli tiroidiene	• Semne oculare, scădere sau creștere în greutate, intoleranță la căldură sau frig, insuficiență cardiacă, tahicardie, bradicardie, anxietate sau oboseală. • Screening: TSH, T4L, T3L. • Imagistică: ecografie tiroidiană; scintigrafie tiroidiană.
Sindromul Cushing	• Echimoze ușoare, pletora facială, miopatie proximală, obezitate a trunchiului, facies lunar, strii abdominale, pernă de grăsime dorsocervicală, piele subțire, depresie. • test de supresie cu dexamet azonă 1 mg peste noapte . • Imagistică: CT sau RMN suprarenale, RMN cerebral.
Alte cauze rare ale hipertensiunii endocrine	• Acromegalie. • Tumori renine excepționale (benigne). Hipertensiune arterială cu hipokaliemie și concentrații plasmatice mari de renină, prorenină și aldosteron.
Cauze urologice	• Nefropatie de reflux cu cicatrici renale corticale, hipoplazie renală congenitală, sechele de hematom sau infecții (tuberculoză), cancere de rinichi.
Coarctația toracică sau aorta abdominala	• Pulsuri femurale diminuate, crestătură în coastă pe radiografie toracică. • Imagistică: ecocardiogramă cardiacă, angiografie CT sau RM a întregului corp.
Tumora intracraniană	• Dureri de cap dimineața devreme, istoric familial. Imagistică: CT sau RMN cerebral. •

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocant al receptorilor angiotensinei II; *CT,* tomografie computerizată; *MEN 2,* neoplazie endocrină multiplă tip 2; *RMN,* imagistica prin rezonanță magnetică; *MR,* rezonanță magnetică; *PET,* tomografie cu emisie de pozitroni; *RAS,* sistem renină angiotensină.

liniile directoare au evidențiat 32 de interacțiuni medicament-boală potențial grave între medicamentele recomandate pentru diabetul de tip 2 și celelalte 11 afecțiuni luate în considerare: 6 pentru medicamentele recomandate pentru depresie și 10 pentru medicamentele recomandate pentru insuficiența cardiacă. [94] Evaluarea atentă a medicamentelor luate de pacienți pentru alte afecțiuni decât bolile cardiovasculare, prin completarea unui chestionar standardizat [95] sau utilizarea site-urilor web de verificare a interacțiunii medicament-medicament, poate ajuta la identificarea hipertensiunii arteriale asociate medicamentelor.

Medicamente sau substanțe asociate cu excesul aparent de mineralocorticoizi sau cu activarea sistemului renină angiotensină

Glucocorticoizii și derivații acestora, indiferent de calea de administrare, inclusiv picături pentru ochi și creme topice, pot avea efecte mineralocorticoide. Acidul glicirizin (orezul lico) inhibă 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip II în rinichi. Această enzimă transformă cortizolul în cortison inactiv , iar inhibarea acesteia are ca rezultat prezența unui exces de cortizol . Cortizolul leagă receptorii de mineralocorticoizi renali (MCR) cu afinitate mare, ceea ce duce la induși de mineralocorticoizi.

hipertensiune arterială cu hipokaliemie, retenție de sodiu și lichide și o scădere a nivelurilor plasmatice de renină și aldosteron. [96,97] La doze mari, ketoconazolul, un derivat antifungic de imidazol , inhibă mai multe enzime implicate în sinteza steroizilor, inclusiv 11-beta-hidroxilaza responsabilă de transformarea 11-deoxicortizolului în cortizol. Creșterea rezultată a hormonului adre nocorticotrop (ACTH) stimulează sinteza aldosteronului și 11-deoxicorticosteronului, ducând la aparent exces de mineralocorticoizi și o scădere concomitentă a nivelului de renina. [67,68,93] Utilizarea itraconazolului a fost, de asemenea, asociată cu RHTN. [98] Inhibitorul CYP17A1 abirateron acetat, care scade sinteza androgenilor, este utilizat pentru a trata -cancerul de prostată metastatic rezistent la castrare, dar duce la sinteza unor cantități excesive de 11-deoxicorticosteron prin stimularea contrareglatoare a eliberării ACTH ca răspuns la o scădere a sintezei cortizolului. [99] Legarea 11-deoxicorticosteronului de MCR induce hipertensiune arterială cu hipokaliemie , retenție de sodiu și lichid și scade nivelurile plasmatice de renina și aldosteron. [100]

Combinația de estrogeni sintetici și progestativ în pilulele

contraceptive orale poate crește moderat TA, prin

TABELUL 43.3 Medicament sau substanțe care cresc tensiunea arterială

Drugs or substances associated with apparent mineralocorticoid excess or activation of the renin angiotensin system	• Glucocorticoizi și derivații lor • Acid glicirizin (dulce dulce) • Ketoconazol, itraconazol • Abirateron acetat • Estrogeni sintetici combinați cu progestativ
Drugs or substances with direct vasopressor properties	• Alcool • Agenți imunosupresori (ciclosporină - , tacrolimus și inhibitori de calcineurină) • Eritropoietina umană recombinantă • Medicamente care vizează calea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), inclusiv anticorpi monoclonali și inhibitori ai receptorilor tirozin kinazei cu molecule mici
Drugs or substances activating the sympathetic nervous system	• Droguri ilicite de abuz, cum ar fi cocaina și amfetaminele • Adrenalina sau derivații de fenilefrină prezenți în decongestionantele orale, nazale sau oftalmice fără prescripție medicală • Alcaloizi efedrine (*Ephedra* sau ma-huang pe bază de plante) • Antidepresive, inclusiv venlafaxină, bupropionă, inhibitori de monoaminoxidază și agenți triciclici • Suprimarea poftei de mâncare pentru pierderea în greutate • Modafinil
Drugs or substances with diverse mechanisms of action	• Medicamente antiretrovirale (lopinavir și ritonavir) • Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene neselective (AINS) și inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2

creșterea sintezei de angiotensinogen, a producției de angiotensină II , a secreției de aldosteron și a volumului extracelular. [93.101] Nu se observă un astfel de efect cu terapia de substituție hormonală. [67,68,93]

Medicamente sau substanțe cu proprietăți vasopresoare directe

Consumul în exces de alcool crește în mod acut și cronic TA, ceea ce poate duce la rezistența la tratament. S-a demonstrat că consumul regulat a trei sau mai multe băuturi alcoolice pe zi este un factor de risc pentru hipertensiune arterială. [102] Efectele alcoolului asupra TA sunt independente de vârstă, sex, etnie, obezitate , consumul de sare, fumatul de țigară, consumul de cafea și consumul de potasiu. Alcoolul induce o creștere a TA prin stimularea activității simpatice, activarea RAS și vasoconstricția mediată de calciu. [66,67,91]

Agenții imunosupresori, cum ar fi inhibitorii de ciclosporină, tacrolimus și calcineurină, cresc TA într-o manieră dependentă de doză, prin creșterea conținutului de calciu citosol al celulelor musculare netede vasculare, activând RAS local, crescând producția de endotelină (ET)-1, scăzând oxidul nitric (NO) și creșterea disponibilității răspunsului la cat-echolamine. [66,67,91] Reducerea dozei poate vindeca hipertensiunea arterială. CCB-urile trebuie utilizate cu prudență, deoarece cresc concentrația de ciclosporine în sânge. Eritropoietina umană recombinantă utilizată pentru tratarea anemiei la pacienții cu boli renale cronice sau cancere poate determina o creștere moderată a TA prin mecanismele descrise mai sus.

Medicamente care vizează calea factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer, [103] inclusiv anticorpi monoclonali și inhibitori ai tirozin kinazei cu molecule mici (RTKI), pot crește BP [104] prin mecanisme multiple, cum ar fi scăderea disponibilității NO, rarefacția capilară sau activarea căii ET-1. [66,67,91] Hipertensiunea arterială a fost raportată la peste 20% dintre pacienți

care primesc RTKI sorafenib sau sunitinib și aproximativ 6% dintre pacienții tratați cu aceste medicamente dezvoltă hipertensiune arterială severă. [105.106] Reducerea dozei poate inversa creșterea TA. [107] NU donatori, inclusiv nebivolol și nitrați, și blocanții RAS ar trebui preferați ca tratamente antihipertensive. [107] RTKI sunt metabolizați de CYP3A4, care inactivează verapamilul și dil tiazem; există, prin urmare, un risc ridicat de interacțiune medicament-medicament care poate necesita ajustarea dozelor atât de RTKI, cât și de CCB. [107] Diureticele tiazidice, care pot crește concentrația de calciu seric la pacienții cu metastaze osoase, trebuie utilizate cu prudență. [107] Reducerea dozei sau întreruperea temporară sau permanentă a medicamentelor anti-VEGF trebuie luată în considerare în cazurile de RHTN severă sau proteinurie abundentă. [107]

Unele medicamente sau substanțe au un efect presor mediat de activarea directă a sistemului nervos simpatic. Drogurile ilicite de abuz, cum ar fi cocaina și amfetaminele, au un astfel de efect, la fel ca epinefrina sau derivații de fenilefrină prezenți în decongestionantele orale, nazale și oftalmice fără prescripție medicală și în plantele care conțin alcaloizi efedrinici, utilizați ca stimulente pentru pierderea în greutate sau ca suplimente energetice (*Ephedra* sau plante). [66,67,91] Mai multe antidepresive, inclusiv venlafaxina, un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei , bupropiona, un inhibitor al recaptării dopaminei, inhibitori ai monoaminooxidazei și agenți triciclici, supresoarele poftei de mâncare luate pentru pierderea în greutate și modafinilul, un stimulent nonamfetaminic, pot crește, de asemenea, TA prin același mecanism. [66,67,91]

Droguri sau substanțe cu diverse mecanisme de acțiune

Unele medicamente antiretrovirale (lopinavir și ritonavir) cresc TA printr-o creștere a indicelui de masă corporală legată de medicamente. [108] Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene neselective (AINS) și inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei 2 pot crește TA la subiecții normotensivi [109] și atenuează eficacitatea antihipertensivă a diureticelor sau blocanților RAS la pacienții hipertensivi, prin inhibarea vasodilatației renale mediată de prostaglandine și prin promovarea retenției de sodiu. [110.111] AINS diferă considerabil în ceea ce privește efectele lor asupra TA. [112]

Medicamente sau substanțe care afectează farmacocinetica sau efectele farmacodinamice ale medicamentelor antihipertensive

Unele medicamente antihipertensive sunt substraturi ale glicoproteinei P (aliskiren, candesartan, verapamil), în timp ce altele sunt substraturi ale CYP2D6 (metoprolol) sau CYP3A4 (CCB, eplerenonă). Profilele lor farmacocinetice și, prin urmare, efectele lor farmacodinamice, pot fi puternic afectate de inhibitori/inductori ai acestor transportatori sau CYP450, inclusiv sunătoare, anticonvulsivante (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină) și de unele medicamente antiinfecțioase (rifatinren, efa rifainren, efa rifainren, efa rifarina, fenobarbital, fenitoin). griseofulvina). [66,67,91]

În concluzie, factorii care contribuie la RHTN includ neaderarea la tratament și inerția medicului, aportul alimentar excesiv de sodiu și alcool, obezitatea, abuzul de substanțe, interacțiunile medicamentoase și prezența hipertensiunii secundare subiacente, toate acestea ar trebui luate în considerare în procedura de diagnosticare pentru RHTN.

TRATAMENT PROPUS PENTRU PACIENȚI CU HIPERTENSIUNE REZISTENTĂ

În plus față de factorii contributivi enumerați mai sus, fiziologia patopatologică a RHTN implică o interacțiune complexă între mai mulți factori care implică (1) diferite căi neurohormonale, inclusiv excesul de aldosteron, [47.] hiperactivitate simpatică, [113] și ET-1 [114] hiperactivitate, (2) mecanisme complexe de contrareglare care reglează reabsorbția sodiului în tubii rinichi, [115,116] și (3) afectarea organului țintă, inclusiv afectarea vasculară și renală. Acești factori contribuie la grade diferite la supraîncărcarea de volum și de sodiu, la creșterea rigidității arteriale și la fibroza renală pe termen mediu și lung.

Regimurile cu mai multe medicamente sunt, prin urmare, de obicei necesare pentru a atinge obiectivele BP prin interferența cu diferitele căi implicate în patogeneza RHTN. Tratamentul ar trebui, de asemenea, să fie personalizat, pentru a ține cont de vârsta și etnia pacientului, prezența indicațiilor convingătoare pentru anumite clase de medicamente, afecțiunile comorbide asociate, boala renală cronică și proteinuria și riscul de interacțiuni medicament-medicament. [5,7,25-27]

Schimbări ale stilului de viață

Schimbările stilului de viață ar trebui să includă o reducere a aportului de sodiu și alcool, împreună cu exerciții fizice regulate și pierderea în greutate. [5,7,25-27] O revizuire sistematică a 105 studii care au randomizat 6805 pacienți a arătat că o dietă de scădere în greutate, exerciții fizice regulate și reducerea consumului de alcool și sare au fost asociate cu o scădere a PAS de 4,0 până la 6,0 mm Hg pe termen scurt. [117] Cu toate acestea, rămâne neclar dacă pacienții rămân suficient de motivați pentru a menține modificările stilului de viață pe termen lung.

Pentru cei cu OSA, presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) poate fi, de asemenea, un beneficiu moderat, așa cum se arată în metaanalize [118] dar aceasta rămâne o chestiune de dezbatere pentru pacienții cu RHTN. [119.120] Alternativ, dispozitivele de avansare mandibulară pot fi utilizate la pacienții cu OSA și s-a dovedit că au un efect modest de scădere a TA, similar cu cel al CPAP. [121] Conformitatea pe termen lung la CPAP poate fi problematică : într-un studiu prospectiv, multicentric, care a inclus 357 de pacienți fără somnolență , doar 64,4% au prezentat o conformitate bună la CPAP după 4 ani de urmărire. [122]

Optimizarea terapiei triple în curs și intensificarea epuizării sodiului

Primul pas este de a optimiza dozele de tratament curent sau de a prescrie combinații adecvate de medicamente antihipertensive. [5,7,25-27] Prin definiție, pacienții cu RHTN ar trebui să primească cel puțin trei medicamente antihipertensive din clase diferite la dozele maxim tolerate, iar combinația utilizată ar trebui să includă de preferință un diuretic tiazidic sau de tip tiazidic, un blocant RAS și un CCB. Una dintre cauzele RHTN este retenția inadecvată a volumului refractar de origine multifactorială, așa cum sugerează nivelurile scăzute de renină detectate frecvent la pacienții cu RHTN. [31.47.123] Prin urmare, ghidurile internaționale recomandă în principal reducerea aportului de sodiu la sub 100 mmol pe zi și creșterea intensității terapiei diuretice . Într-adevăr, piatra de temelie a terapiei este tratamentul diuretic pentru a reduce supraîncărcarea de volum, împreună cu restricția aportului de sare, în special la pacienții cu boală cronică de rinichi. [5,7,11,25-27] Controlul TA poate fi îmbunătățit prin creșterea dozei de diuretic sau prin trecerea la un diuretic mai puternic asemănător tiazidei (clortalidonă și indapamidă) dacă RFG estimat (eGFR) este de 30 sau mai mult ml pe minut. [5,7,11,25-27] Într-adevăr, clortalidona sau indapamida ar trebui să fie preferate în detrimentul hidroclorotiazidei sau bendroflumetiazidei, pe baza caracteristicilor lor farmacocinetice (biodisponibilitate mai mare, timp de înjumătățire mai mare) și eficacitate mai mare pentru scăderea TA [124-127.] și, eventual, evenimente cardiovasculare. [128] Cu toate acestea, utilizarea chlortha lidonă poate fi asociată cu un risc mai mare de evenimente adverse, inclusiv hipopotasemie sau hiponatremie. [129] Într-adevăr, tiazidele produc o curbă plată doză-răspuns pentru TA și curbe mai abrupte doză-răspuns pentru efectele electrolitice și metabolice adverse. [130] Utilizarea unui diuretic care economisește potasiu [131] sau a unui antagonist MCR în combinație [132,133] cu tiazide poate preveni hipokaliemia indusă de tiazide, îmbunătățește în același timp controlul TA (vezi mai târziu).

Diureticele de ansă trebuie utilizate atunci când eGFR este mai mică de 30 ml pe minut, conform recomandărilor NICE și KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [6,11.] deși mici studii au arătat că tiazidele rețin

lor natriuretice și antihipertensive pe termen scurt și mediu atunci când RFG este mai mic de 30 ml pe minut. [134.135] Furosemidul și bumetanida trebuie administrate de două ori pe zi, din cauza duratei lor scurte de acțiune, în timp ce agenții cu acțiune prelungită, cum ar fi torsemidul, pot fi administrați o dată pe zi. [136] Poate fi necesară creșterea dozei sau frecvenței de administrare a diureticului de ansă la pacienții cu boală renală cronică severă și/sau albuminurie. [11.136] Este necesară monitorizarea atentă a funcției renale, a nivelurilor serice de electroliți și a stării fluidelor pentru a detecta deshidratarea, hipokaliemia, hiponatremia, hipovolemia sau disfuncția renală.

Adăugarea unui tratament de a patra linie: un blocant al receptorilor mineralocorticoizi

După optimizarea terapiei triple în curs de desfășurare și a epuizării sodiului în plus față de managementul stilului de viață, trebuie luată în considerare adăugarea treptată a altor medicamente antihipertensive. Există tot mai multe dovezi care sugerează că tratamentul de linia a patra ar trebui să implice o blocare a efectelor biologice ale aldostronei prin utilizarea antagoniștilor MCR, cum ar fi spironolactona și eplerenona. Eplerenona este un antagonist MCR cu acțiune scurtă, care este mai puțin puternic decât spironolactona [132,133,137,138] dar mai selectiv decât spironolactona pentru MCR. [139] Eplerenona nu interferează cu receptorii de progesteron sau androgeni la dozele disponibile comercial (50 până la 100 mg). Prin urmare, nu are efectele secundare sexuale ale spironolactonei , cum ar fi impotența, ginecomastia, sensibilitatea sânilor și neregulile menstruale, care pot limita utilizarea sa pe termen lung. [133.139] Cu toate acestea, eplerenona nu a fost aprobată pentru utilizare pentru tratarea hipertensiunii în multe țări europene.

Blocarea MCR este o modalitate eficientă de scădere a TA la pacienții cu RHTN din multiple motive fiziopatologice, [133,139,140.] așa cum se arată în studiile randomizate și meta-analize. Într-o meta - analiză care a inclus trei studii controlate randomizate și 12 studii observaționale (1024 de pacienți), spironolactona (12,5 până la 100 mg) și eplerenona (50 până la 100 mg) au dus la o TAS în ambulatorie de 24 de ore mai mică, cu 9,32 mm Hg (6,2 până la 12,40 mg), decât cea atinsă cu 6,2 până la 12,40 *p* . și scăderea nesemnificativă a DBP ambulatorie de 24 de ore cu 2,57 mm Hg (-0,27 până la 5,4, $p = 0{,}08$) la pacienții cu RHTN după urmărire timp de 1,4 până la 10,3 luni. [141] Studiul încrucișat dublu-orb PATHWAY2 a furnizat dovezi puternice în favoarea utilizării spi ronolactonei ca tratament de linia a patra adăugată la un regim preexistent de trei medicamente (un inhibitor ACE, un CCB și o doză mică de bendroflumetiazid) la pacienții supraponderali cu RHTN, eGFR 45 sau mai mare ml pe minut și concentrații plasmatice în intervalul normal de potasiu pe minut. [12] Direcționarea MCR cu 25 până la 50 mg spironolactonă a fost cel mai eficient tratament de linia a patra, dând rezultate mai bune decât țintirea receptorilor beta 1 cu bisoprolol (5 până la 10 mg) sau țintirea receptorilor alfa cu doxazosin (4 până la 8 mg). Într-adevăr, după 12 săptămâni de tratament, controlul TA a fost atins la 58% dintre pacienții tratați cu spironolactonă, dar la doar 42% dintre cei tratați cu dox azosin și 43% dintre cei tratați cu bisoprolol. Mai mult, a existat o relație liniară inversă între concentrația de renină în plasmă la terapia triplă combinată inițială și răspunsul TA la spironolactonă, sugerând că spironolactona este mai eficientă la cei cu un profil scăzut de renină (adică, cu volum persistent și supraîncărcare cu sodiu). Nu a fost observată o astfel de relație pentru bisoprolol sau doxazosin.

Cu toate acestea, studiul PATHWAY2 a fost supus unui număr de limitări:

- Aproximativ 150 de pacienți au avut cel puțin o determinare a concentrației de potasiu seric de 3,5 mmol/L sau mai puțin la tratamentul cu regimul cu trei medicamente plus doxazosin, bisoprolol sau placebo. Această constatare sugerează că o proporție necunoscută de pacienți ar fi avut aldosteronism primar nediagnosticat , o afecțiune care nu a fost exclusă în mod specific, sporind eficacitatea spironolactonei de scădere a TA.

- Doza mică de bendroflumetiazid, un medicament mai puțin eficient decât clortalidona sau indapamida, din PATHWAY2 ar fi putut spori eficacitatea spironolactonei în scăderea tensiunii arteriale.
- Valoarea medie inițială a TA obținută prin automonitorizare pentru pacienții aflați sub terapie triplă a fost relativ scăzută (148/84 mm Hg), făcând mai ușor să se obțină controlul TA. [33]
- Timpul scurt (6 săptămâni) de expunere la doza maximă de spironolactonă (50 mg/zi) a fost insuficient pentru o evaluare precisă a tolerabilității pe termen lung a acestui medicament. Într-adevăr, a existat o rată neașteptat de scăzută de efecte secundare, inclusiv ginecomastie și impotență, despre care se știe că apar pe termen lung [142] și poate duce la oprirea tratamentului la solicitarea furnizorului de servicii medicale sau a pacientului.
- Nu este clar dacă eficacitatea scăderii TA ar fi similară la pacienții de origine africană.
- Riscul de hiperkaliemie poate fi mai mare la pacienții cu boală cronică de rinichi, în special dacă spironolactona este adăugată la un regim de tratament care include deja un blocant RAS, [143.] ceea ce face necesară monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de potasiu și creatinine.

În rezumat, spironolactona (25 până la 50 mg/zi) sau eplerenona (50 până la 100 mg/zi) trebuie utilizate la pacienții cu RHTN, dar limitate la cei cu un eGFR de 30 sau mai mare ml pe minut și o concentrație plasmatică de potasiu de 4,5 sau mai mică mmol/l, în special în cazurile unei indicații convingătoare, cum ar fi insuficiența cardiacă, în conformitate cu ghidurile. [5,6,11]

Eficacitatea spironolactonei de a inversa supraîncărcarea cu sodiu și, prin urmare, de a scădea TA la pacienții cu RHTN poate fi îmbunătățită prin utilizarea unei combinații de diuretice de ansă și tiazide în doze mici sau prin blocarea secvențială a nefronului, așa cum s-a arătat într-un studiu francez. [144] În acest studiu prospectiv, randomizat, deschis, orb , 167 de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la 300 mg pe zi irbesartan, 12,5 mg pe zi hidroclorotiazidă și 5 mg pe zi amlodipină au fost randomizați pentru blocarea secvențială a nefronului (administrare secvențială a 25 mg pe zi, urmată apoi de 40 mg furolactonă pe zi, urmată de 40 mg/zi de furoză). mide și 5 mg/zi amilorid) sau blocare secvențială a RAS (administrare secvențială a 5 mg/zi ramipril uptitrat la 10 mg/zi ramipril, urmată de 5 mg/zi bisoprolol upti- rate la 10 mg/zi) pe baza rezultatelor TA la domiciliu. În săptămâna 12, diferența medie între grupuri în BP ambulatorie în timpul zilei a fost de 10/4 mm Hg în favoarea blocării secvențiale a nefronului, oferind un sprijin puternic pentru utilizarea abordărilor care vizează inversarea supraîncărcării cu sodiu pentru tratamentul pacienților cu RHTN. Cu toate acestea, deși bine tolerată în acest studiu, strategia de blocare secvențială a nefronului necesită o monitorizare atentă a funcției renale, a nivelurilor serice de electroliți și a stării fluidelor, pentru detectarea deshidratării, hipokaliemiei, hiponatremiei, hipovolemiei sau disfuncției renale.

Adăugarea ulterioară a tratamentelor antihipertensive: Căutând sfatul unui specialist

Ghidurile internaționale sugerează că ar trebui solicitat sfatul unui specialist la o clinică dedicată TA, dacă TA rămâne necontrolată. [5-7] În această etapă, este preferată o abordare de îngrijire în etape, incluzând blocarea secvențială a sistemului nervos simpatic prin adăugarea treptată a unui beta-blocant, a unui alfa-blocant și a unui alfa-agonist cu acțiune centrală. Beta-blocantele pot fi utilizate în orice pas, în special la pacienții cu boală coronariană , insuficiență cardiacă, aritmie sau boală cronică de rinichi. [5-7] Vasodilatatoarele directe, cum ar fi hidralazina sau minoxidilul, trebuie utilizate cu parcimonie, deoarece pot provoca retenție severă de lichide și tahicardie. Acest lucru este valabil mai ales pentru minoxi dil, care are și alte efecte secundare (de exemplu, hirsutism, efuziune pericar dial). [5-7]

Blocarea duală a RAS cu inhibitori ECA și ARA sau cu inhibitori direcți ai reninei nu mai trebuie utilizată la pacienții cu RHTN, deoarece astfel de combinații nu sunt suficient de

eficient pentru BP [144 mai mic] și sunt asociate cu un risc mai mare de vătămare potențială, inclusiv hiperkaliemie, hipotensiune arterială și insuficiență renală acută. [145.146] Blocarea duală a RAS este descurajată de liniile directoare NICE și ESH [5,6] și de către FDA și Agenția Europeană pentru Medicamente.

Complexitatea regimurilor terapeutice multimedicamente utilizate la pacienții cu RHTN crește probabilitatea apariției reacțiilor adverse legate de medicamente și contribuie la lipsa respectării tratamentului la pacienții care pot lua deja un număr mare de alte medicamente pentru afecțiuni comorbide. Terapiile bazate pe dispozitiv sunt încă în curs de investigare, dar ar putea fi oferite ca alternativă pacienților cu RHTN severă (vezi capitolul 28).

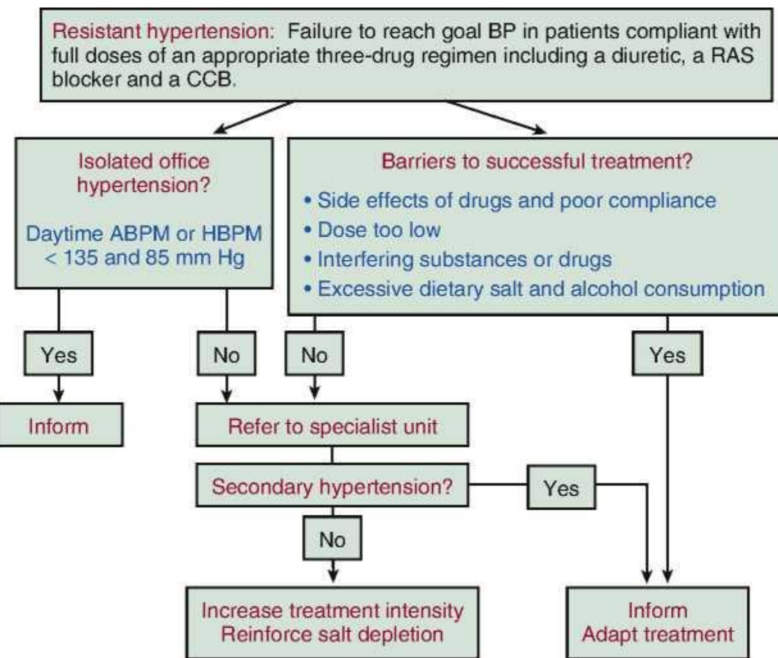
Medicamente noi

Există o nevoie persistentă de dezvoltare a unor noi medicamente antihipertensive bazate pe noi concepte, deoarece controlul TA rămâne de nerealizat la o proporție semnificativă de pacienți. [147] Într-adevăr, nu toate mecanismele fiziopatologice implicate în RHTN pot fi complet neutralizate de diferitele clase de tratamente antihipertensive disponibile în prezent, iar mecanismele de contrareglare declanșate de aceste tratamente pot, de asemenea, să depășească parțial efectul lor de scădere a TA.

Blocarea căii ET1 este o abordare rațională a tratamentului RHTN. Darusentanul dublu antagonist ETA/ETB a fost mai eficient decât placebo pentru scăderea TA la pacienții cu RHTN, dar a crescut riscul de retenție de lichide, edem și evenimente cardiace. [114] Dualul receptor al angiotensinei II-inhibitorul neprilizinei LCZ696, care scade efectele vasoconstrictorului și peptidei antinatriuretice (angiotensină II) și întărește efectele peptidelor vasodilatatoare și natriuretice (ANP și bradikinină), scade TA la pacienții hipertensivi [148] dar este comercializat pentru insuficienta cardiaca. [149.150] Inhibitori de aldosteron sintetaza [151] și blocanții MCR nesteroidieni pe bază de dihidropiridină de a patra generație (finerenonă) ar putea fi, de asemenea, utilizați pentru a viza efectele nocive multiple ale aldosteronului în rinichi , vase și inimă. [133.152.153] Inhibitorii aminopeptidazei A cu acțiune centrală blochează formarea angiotensinei III cerebrale, una dintre principalele peptide efectoare ale sistemului renină angiotensină cerebrală, se află în faza timpurie a dezvoltării clinice. [154.155]

REZUMAT

RHTN este definită ca eșecul de a scădea valorile TA la valoarea țintă în ciuda tratamentului adecvat cu doze optime de cel puțin trei medicamente antihipertensive din trei clase diferite, inclusiv un diuretic. Pseudoresistența trebuie exclusă prin determinarea TA în ambulatoriu de 24 de ore sau prin determinarea TA la domiciliu. Managementul RHTN include screening-ul pentru formele secundare de hipertensiune arterială și identificarea factorilor stilului de viață, cum ar fi obezitatea, consumul excesiv de alcool și sodiu alimentar, supraîncărcare de volum și hipertensiunea indusă de medicamente. Tratamentul combină modificări ale stilului de viață, întreruperea substanțelor interferente și adăugarea secvențială de medicamente antihipertensive la tripla terapie inițială (diuretic, blocant RAS și CCB), inclusiv antagoniști MCR ca tratament de a patra linie, urmată de blocarea secvențială a sistemului nervos simpatic (Fig. 43.2 și 43.2) . Noi tratamente farmacologice care vizează noi căi și abordări bazate pe dispozitive care vizează scăderea tonusului simpatic, inclusiv denervarea renală și stimularea baroreceptorilor, sunt în curs de dezvoltare (vezi capitolele 27 și 28). Cu toate acestea, va dura mult timp pentru a evalua în detaliu eficacitatea și siguranța acestor noi abordări. Între timp, utilizarea unor doze zilnice adecvate și personalizate din medicamentele disponibile, eforturile de reducere a inerției medicului, de îmbunătățire a complianței tratamentului, accesul la asistență medicală și scăderea costurilor de tratament rămân obiective majore pentru reducerea incidenței RHTN și a afectarii organelor țintă asociate și prognostic nefavorabil.



SMOCHIN. 43.1 Pregătiți pentru hipertensiune arterială rezistentă. *ABPM* , monitorizare ambulatorie a TA; *HBPM* , monitorizarea TA la domiciliu.

Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale rezistente

Măsuri generale

- Luați în considerare afecțiuni cardiovasculare sau alte comorbidități, vârstă, sex, etnie, prezența bolii cronice de rinichi, riscul de interacțiuni medicament-medicament datorate prescripției articulare, contraindicații, reacții adverse anterioare.
- Utilizați combinații cu doze fixe într-o singură pastilă pentru a reduce povara comprimatelor, monitorizarea TA la domiciliu, întâlniri regulate și ajutorul altor profesioniști din domeniul sănătății (asistente, farmaciști) și al familiei pacientului, pentru a îmbunătăți complianța la tratament.
- Monitorizarea regulată a electroliților din plasmă (K și Na) și a concentrațiilor de creatinine (sau cistatina C)

Întărește epuizarea sodiului prin maximizarea terapiei cu diuretice în plus față de o dietă săracă în Na

- Treceți la o tiazidă mai puternică, cu o durată de acțiune mai lungă (clortalidonă și indapamidă în loc de hidroclorotiazidă) atunci când eGFR este ≥ 30 ml/min/1,73 m2 sau la diuretice de ansă când eGFR este < 30 ml/min/1,73 m2 .
- Creșteți doza de diuretic sau luați în considerare blocarea nefronică secvențială (diuretic de ansă + tiazidă).
- Monitorizați îndeaproape electroliții plasmatici și concentrațiile creatininei (sau cistatinei C).

Adăugați un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi în doză mică

- Pacienți cu eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m ^{2} și niveluri plasmatice de K ≤ 4,5 mmol/sau mai ales în cazurile unei indicații convingătoare, cum ar fi insuficiența cardiacă sau disfuncția ventriculară stângă.
- Retrageți suplimentele de potasiu dacă face parte din medicația curentă; Monitorizați îndeaproape concentrațiile plasmatice de K și creatinina (sau cistatina C).

Luați în considerare adăugarea altor medicamente antihipertensive pas cu pas

- Un beta-blocant. Monitorizați ECG
- Un alfa-blocant
- Un alfa-agonist cu acțiune centrală

SMOCHIN. 43.2 Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale rezistente.

Referințe

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, și colab. Povara globală a hipertensiunii arteriale: analiza datelor la nivel mondial. *Lancet* . 2005;365:217-223.
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Tensiunea arterială și incidența a douăsprezece boli cardiovasculare: riscuri pe parcursul vieții, ani de viață sănătoși pierduți și asociații specifice vârstei la 1,25 milioane de oameni. *Lancet* . 2014;383:1899-1911.
3. Prințul MJ, Wu F, Guo Y și colab. Povara bolii la persoanele în vârstă și implicațiile pentru politica și practica în domeniul sănătății. *Lancet* . 2015;385:549-562.
4. Chobanian AV. Lectură Shattuck. Paradoxul hipertensiunii arteriale – o boală mai necontrolată, în ciuda terapiei îmbunătățite. *N Engl J Med* . 2009;361:878-887.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* . 2013;34:2159-2219.
6. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al. Managementul hipertensiunii arteriale: rezumatul ghidurilor NICE. *BMJ* . 2011;343:d4891.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Hipertensiune arterială rezistentă: diagnostic, evaluare și tratament. O declarație științifică a Comitetului pentru Educație Profesională a Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Cercetarea Hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:1403-1419.

8. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. Recomandările Programului de educație pentru hipertensiune canadiană din 2015 pentru măsurarea tensiunii arteriale, diagnosticarea, evaluarea riscului, prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Can J Cardiol* . 2015;31:549-568.
9. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Ghid de practică clinică pentru managementul hipertensiunii în comunitate o declarație a Societății Americane de Hipertensiune și a Societății Internaționale de Hipertensiune. *J Hipertens* . 2014;32:3-15.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
11. Grupul de lucru privind afecțiunile renale pentru îmbunătățirea rezultatelor globale (KDIGO). Ghidul de practică clinică KDIGO pentru managementul tensiunii arteriale în boala cronică de rinichi. *Kidney Int Suppl* . 2012;2:337-414.
12. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactonă versus placebo, bisopro lol și doxazosin pentru a determina tratamentul optim pentru hipertensiunea arterială rezistentă la medicamente (PATHWAY-2): un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. *Lancet* . 2015;386:2059-2068.
13. Wright JT, Jr. Williamson JD, Whelton PK, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
14. Sarafidis PA, Bakris GL. Hipertensiune arterială rezistentă: o privire de ansamblu asupra evaluării și tratamentului . *J Am Coll Cardiol* . 2008;52:1749-1757.
15. Judd E, Calhoun DA. Hipertensiunea arterială rezistentă aparentă și adevărată: definiție, prevalență și rezultate. *J Hum Hipertens* . 2014;28:463-468.
16. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Revizuire sistematică și meta-analiză a prevalenței hipertensiunii rezistente la populațiile hipertensive tratate. *Sunt J hipertens* . 2015;28:355-361.
17. Persell SD. Prevalența hipertensiunii arteriale rezistente în Statele Unite, 2003-2008. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:1076-1080.
18. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Tendințele SUA în prevalență, conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale, 1988-2008. *JAMA* . 2010;303:2043-2050.
19. Egan BM, Zhao Y, Li J, și colab. Prevalența regimurilor de tratament optime la pacienții cu hipertensiune arterială aparent rezistentă la tratament pe baza tensiunii arteriale la cabinet într-o rețea de practică comunitară. *Hipertensiune arterială* . 2013;62:691-697.
20. Savard S, Frank M, Bobrie G, et al. Eligibilitatea pentru denervarea renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: când entuziasmul se întâlnește cu realitatea la pacienții din viața reală. *J Am Coll Cardiol* . 2012;60:2422-2424.
21. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalența hipertensiunii aparente rezistente la tratament în rândul persoanelor cu BRC. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2013;8:1583-1590.
22. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii la adulții cu CKD: rezultate din studiul de cohortă de insuficiență renală cronică (CRIC). *Am J Rinichi Dis* . 2010;55:441-451.
23. Calhoun DA, Booth 3rd JN, Oparil S, et al. Hipertensiunea refractară: determinarea prevalenței, a factorilor de risc și a comorbidităților într-o cohortă mare, bazată pe populație. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:451-458.
24. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Caracteristicile clinice ale a 8295 de pacienți cu - hipertensiune arterială rezistentă clasificate pe baza monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2011;57:898-902.
25. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Hipertensiune arterială rezistentă. *BMJ* . 2012;345:e7473.
26. Vongpatanasin W. Hipertensiune arterială rezistentă: o revizuire a diagnosticului și managementului. *JAMA* . 2014;311:2216-2224.
27. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, et al. Hipertensiune arterială rezistentă: ceea ce trebuie să știe cardiologul. *Eur Heart J* . 2015;36:2686-2695.
28. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ și colab. Incidența și prognosticul hipertensiunii rezistente la pacienții hipertensivi. *Circulația* . 2012;125:1635-1642.
29. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, et al. Tripla terapie antihipertensivă cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă: un studiu clinic randomizat. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:32-39.
30. Degoulet P, Menard J, Vu HA, et al. Factori predictivi ai prezenței la clinică și controlului tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi. *BMJ (Clin Res Ed)* . 1983;287:88-93.
31. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Caracterizarea hipertensiunii rezistente : asocierea dintre hipertensiunea rezistentă, aldosteron și extinderea persistentă a volumului intravascular. *Arch Intern Med* . 2008;168:1159-1164.
32. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, et al. Caracteristicile hipertensiunii rezistente: îmbătrânire, indice de masă corporală, hiperaldosteronism, hipertrofie cardiacă și rigiditate vasculară . *J Hum Hipertens* . 2011;25:532-538.
33. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL și colab. Predictorii de bază ai hipertensiunii arteriale rezistente în studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): un scor de risc pentru identificarea celor cu risc ridicat. *J Hipertens* . 2011;29:2004-2013.
34. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan AG și colab. Asocierea dintre hipertensiunea refractară și apneea obstructivă în somn. *J Hipertens* . 2009;27:1439-1445.
35. Dudenbostel T, Calhoun DA. Hipertensiune arterială rezistentă, apnee obstructivă în somn și aldo - steron. *J Hum Hipertens* . 2012;26:281-287.
36. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnee, aldosteron, and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* . 2009;51:371-380.
37. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Apneea obstructivă în somn: cea mai frecventă cauză secundară a hipertensiunii arteriale asociată cu hipertensiunea rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2011;58:811-817.
38. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Prevalența ridicată a afectarii organelor țintă cardiace și extracardiace în hipertensiunea refractară. *J Hipertens* . 2001;19:2063-2070.
39. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Hipertensiune arterială rezistentă și afectarea organelor țintă. *Hipertens Res* . 2013;36:485-491.
40. Smith SM, Huo T, Delia Johnson B și colab. Riscul cardiovascular și de mortalitate de hipertensiune arterială rezistentă aparentă la femeile cu suspiciune de ischemie miocardică: un raport din studiul WISE sponsorizat de NHLBI. *J Am Inima Asoc* . 2014;3:e000660.
41. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalența și rolul prognostic al hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții cu boală renală cronică. *J Am Coll Cardiol* . 2013;61:2461-2467.
42. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al. Dubla provocare a hipertensiunii rezistente și a bolii cronice de rinichi. *Lancet* . 2015;386:1588-1598.
43. Schmieder RE, Grassi G, Kjeldsen SE. Pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament raportează creșterea stresului și anxietății: un studiu la nivel mondial. *J Hipertens* . 2013;31:610-615. discuție 615.
44. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Efectele reducerii sodiului alimentar asupra tensiunii arteriale la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă: rezultate dintr-un studiu randomizat. *Hipertensiune arterială* . 2009;54:475-481.
45. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, et al. Relația sării alimentare și aldostronului cu excreția urinară de proteine la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:339-344.
46. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN 3rd, et al. Contribuțiile factorilor de stil de viață nesănătos la hipertensiunea arterială rezistentă aparentă: constatări din studiul Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS). *J Hipertens* . 2013;31:370-376.
47. Calhoun DA. Hiperaldosteronismul ca o cauză comună a hipertensiunii arteriale rezistente. *Annu Rev Med* . 2013;64:233-247.
48. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, et al. Creșterea sodiului alimentar este legată de severitatea apneei obstructive de somn la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă și hiperaldosteronism . *Piept* . 2013;143:978-983.
49. Osterberg L, Blaschke T. Aderența la medicație. *N Engl J Med* . 2005;353:487-497.
50. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR și colab. O meta-analiză a asocierii dintre aderența la terapia medicamentoasă și mortalitate. *BMJ* . 2006;333:15.
51. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Aderența la medicamente: importanța sa în rezultatele cardiovasculare. *Circulația* . 2009;119:3028-3035.
52. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Aderarea la medicamentele antihipertensive și morbiditatea cardiovasculară în rândul pacienților hipertensivi nou diagnosticați. *Circulația* . 2009;120:1598-1605.
53. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. Măsurarea, analizarea și gestionarea aderenței la medicamente în hipertensiunea arterială rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2013;62:218-225.
54. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. O revizuire sistematică a asociațiilor dintre regimurile de dozare și respectarea medicamentelor. *Clin Ther* . 2001;23:1296-1310.
55. Knight EL, Bohn RL, Wang PS și colab. Predictorii hipertensiunii arteriale necontrolate la pacienții ambulatori. *Hipertensiune arterială* . 2001;38:809-814.
56. Mancia G, Zambon A, Soranna D, et al. Factori implicați în întreruperea terapiei cu medicamente antihipertensive: o analiză din date din viața reală. *J Hipertens* . 2014;32:1708-1715; discuție 1716.
57. Cene CW, Dennison CR, Powell Hammond W, și colab. Nerespectarea medicamentelor antihipertensive la bărbații de culoare: efectele directe și mediatoare ale simptomelor depresive, factorii de stres psihosocial și consumul de substanțe. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2013;15:201-209.
58. Holt E, Joyce C, Dornelles A, et al. Diferențele de sex în barierele în calea aderării la medicamente antihipertensive: constatări din studiul de cohortă privind aderența la medicamente în rândul adulților în vârstă. *J Am Geriatr Soc* . 2013;61:558-564.
59. Marshall IJ, Wolfe CD, McKevitt C. Lay perspectives on hypertensive and drug adherence : systematic review of calitative research. *BMJ* . 2012;345:e3953.
60. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Valabilitatea predictivă a unei măsuri de aderență la medicamente într-un cadru ambulatoriu. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:348-354.
61. Azizi M, Menard J, Peyrard S, et al. Evaluarea conformității pacienților și a medicilor la un tratament cu inhibitori ECA pe baza determinării urinare de N-acetil Ser-Asp-Lys-Pro în studiul Diabet noninsulino-dependent, Hipertensiune, Microalbuminurie, Proteinurie, Evenimente cardiovasculare și Ramipril (DIABHYCAR). *Îngrijirea diabetului* . 2006;29:1331-1336.
62. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Hipertensiune arterială rezistentă? Evaluarea aderenței prin analiză toxicologică a urinei. *J Hipertens* . 2013;31:766-774.
63. Strauch B, Petrak O, Zelinka T, et al. Evaluarea precisă a nerespectării terapiei antihipertensive la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă folosind analize toxicologice serice. *J Hipertens* . 2013;31:2455-2461.
64. Patel P, Gupta PK, White CM, et al. Screening pentru neaderarea la tratamentul antihipertensiv ca parte a căii de diagnosticare a denervației renale. *J Hum Hipertens* . 2016;30:368-373.
65. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. Rate ridicate de neaderență la tratamentul antihipertensiv evidențiate de analiza urinei prin cromatografie lichidă de înaltă performanță-spectrometrie de masă în tandem (HP LC-MS/MS). *Inima* . 2014;100:855-861.
66. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implicațiile interacțiunilor citocromului P450 la prescrierea medicamentelor pentru hipertensiune arterială. *Arch Intern Med* . 2002;162:405-412.
67. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Hipertensiunea indusă de droguri — O cauză neapreciată a hipertensiunii secundare. *Eur J Pharmacol* . 2015;763:15-22.
68. Grossman E, Messerli FH. Hipertensiunea indusă de medicamente: o cauză neapreciată a hipertensiunii secundare. *Am J Med* . 2012;125:14-22.
69. Azizi M, Blanchard A, Charbit B, et al. Efectul dietelor cu sodiu contrastat asupra farmacocineticii și efectelor farmacodinamice ale blocanților sistemului renină-angiotensină. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:1239-1245.
70. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Intervenții pentru creșterea aderenței la medicamente. *Cochrane Database Syst* Rev. 2014;11. CD000011.
71. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Ajutarea pacientilor sa urmeze tratamentul prescris: aplicatii clinice. *JAMA* . 2002;288:2880-2883.
72. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Cum putem îmbunătăți aderența la medicamentele de scădere a tensiunii arteriale în îngrijirea ambulatorie? Revizuirea sistematică a studiilor controlate randomizate. *Arch Intern Med* . 2004;164:722-732.
73. Ogedegbe G, Schoenthaler A. O revizuire sistematică a efectelor monitorizării la domiciliu a tensiunii arteriale asupra aderenței la medicamente. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2006;8:174-180.
74. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. Ghid de practică al Societății Europene de Hipertensiune pentru monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2014;32:1359-1366.
75. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, et al. Utilitatea clinică și rentabilitatea telemonitorizării tensiunii arteriale la domiciliu: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *J Hipertens* . 2013;31:455-467; discuția 467–468.
76. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Efectul automonitorizării și autotitrarii medicamentelor asupra tensiunii arteriale sistolice la pacienții hipertensivi cu risc crescut de boli cardiovasculare: studiul clinic randomizat TASMIN-SR. *JAMA* . 2014;312:799-808.
77. Mistry N, Keepanasseril A, Wilczynski NL, et al. Intervenții mediate de tehnologie pentru îmbunătățirea aderenței la medicamente. *J Am Med Inform Conf* . univ. 2015;22:e177-e193.
78. Sherrill B, Halpern M, Khan S, și colab. Terapii combinate cu o singură pilulă vs echivalent gratuit pentru hipertensiune arterială: o meta-analiză a costurilor de îngrijire a sănătății și a aderenței. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:898-909.
79. Panjabi S, Lacey M, Bancroft T, et al. Aderența la tratament, rezultatele clinice și economiile terapiei cu trei medicamente la pacienții hipertensivi. *J Am Soc Hypertens* . 2013;7:46-60.
80. Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Monitorizarea electronică a aderării pacientului la tratamentul medical antihipertensiv oral: o revizuire sistematică. *J Hipertens* . 2009;27:1540-1551.
81. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Aderarea la tratamentele medicamentoase antihipertensive prescrise: studiu longitudinal al istoricului de dozare compilat electronic. *BMJ* . 2008;336:1114-1117.
82. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Managementul inadecvat al tensiunii arteriale la o populație hipertensivă. *N Engl J Med* . 1998;339:1957-1963.
83. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Tratamentul ambulatoriu al hipertensiunii, intensificarea tratamentului și controlul în Europa de Vest și Statele Unite. *Arch Intern Med* . 2007;167:141-147.
84. Casey Jr DE. De ce medicii (și pacienții) nu respectă în mod constant ghidurile de practică clinică? *JAMA Intern Med* . 2013;173:1581-1583.
85. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. De ce medicii nu respectă ghidurile de practică clinică? Un cadru de îmbunătățire. *JAMA* . 1999;282:1458-1465.
86. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, et al. Bariere legate de medic în gestionarea eficientă a hipertensiunii arteriale necontrolate. *Arch Intern Med* . 2002;162:413-420.
87. Turner BJ, Hollenbeak CS, Weiner M, și colab. Efectul unor afecțiuni comorbide neînrudite asupra managementului hipertensiunii arteriale. *Ann Intern Med* . 2008;148:578-586.
88. Kerr EA, Zikmund-Fisher BJ, Klamerus ML și colab. Rolul incertitudinii clinice în deciziile de tratament pentru pacienții diabetici cu tensiune arterială necontrolată. *Ann Intern Med* . 2008;148:717-727.

89. Margolis KL, Rolnick SJ, Fortman KK și colab. Credințele și practicile auto-raportate ale medicilor de asistență medicală primară într-o organizație de îngrijire gestionată. *Sunt J hipertens* . 2005;18:566-571.
90. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK și colab. O abordare simplificată a tratamentului hipertensiunii arteriale necomplicate: un studiu randomizat, controlat în grup. *Hipertensiune arterială* . 2009;53:646-653.
91. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Tratament antihipertensiv standardizat de îngrijire optimă și în trepte, cu sau fără denervare renală pentru hipertensiune arterială rezistentă (DENERHTN): un studiu multicentric, deschis, controlat, randomizat. *Lancet* . 2015;385:1957-1965.
92. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Hipertensiunea arterială secundară: când, cine și cum să depistați? *Eur Heart J* . 2014;35:1245-1254.
93. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, et al. Hipertensiunea legată de medicamente și rezistența la - tratamentul antihipertensiv: un apel la acțiune. *J Hipertens* . 2011;29:2295-2309.
94. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al. Drog-boală și interacțiuni medicament-medicament: - examinarea sistematică a recomandărilor din 12 ghiduri clinice naționale din Regatul Unit. *BMJ* . 2015;350:h949.
95. Postel-Vinay N, Bobrie G, Steichen O, et al. HY-Quest, chestionar standardizat pentru pacient care trebuie completat acasă înainte de o primă vizită pentru hipertensiune arterială: un studiu de validare în centre specializate din Franța. *J Hipertens* . 2014;32:693-698.
96. Stewart PM, Wallace AM, Atherden SM și colab. Activitatea mineralocorticoidă a carbenoxolonei: efecte contrastante ale carbenoxolonei și lemnului dulce asupra activității 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei la om. *Clin Sci (Londra)* . 1990;78:49-54.
97. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R și colab. Activitatea mineralocorticoidă a lemnului dulce: deficitul de 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenază ajunge la majoritate. *Lancet* . 1987;2:821-824.
98. Denolle T, Azizi M, Massart C, et al. [Itraconazol: o nouă cauză de hipertensiune legată de medicamente]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* . 2014;63:213-215.
99. Roviello G, Sigala S, Danesi R, et al. Incidența și riscul relativ de evenimente adverse de interes special la pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare tratați cu inhibitori CYP-17: o meta-analiză a studiilor publicate. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2016;101:12-20.
100. Attard G, Reid AH, Auchus RJ, et al. Consecințele clinice și biochimice ale inhibării CYP17A1 cu abirateron administrat cu și fără glucocorticoizi exogeni la bărbații castrat cu cancer de prostată avansat. *J Clin Endocrinol Metab* . 2012;97:507-516.
101. Pechere-Bertschi A, Maillard M, Stalder H, et al. Răspunsurile hemodinamice și tubulare renale la sare la femeile care utilizează contraceptive orale. *Rinichi Int* . 2003;64:1374-1380.
102. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, et al. Consumul de alcool și tensiunea arterială Datele examenului de sănătate multifazic Kaiser-Permanente. *N Engl J Med* . 1977;296:1194-1200.
103. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Risc crescut de hipertensiune arterială de grad înalt cu beva cizumab la pacienții cu cancer: o meta-analiză. *Sunt J hipertens* . 2010;23:460-468.
104. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Monitorizarea presiunii arteriale la domiciliu la pacientii care primesc suni tinib. *N Engl J Med* . 2008;358:95-97.
105. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risc de hipertensiune arterială și disfuncție renală cu un inhibitor de angiogen esis sunitinib: revizuire sistematică și meta-analiză. *Acta Oncol* . 2009;48:9-17.
106. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidența și riscul de hipertensiune arterială cu sorafenib la pacienții cu cancer: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet Oncol* . 2008;9:117-123.
107. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, et al. Managementul toxicității cardiace la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai căii de semnalizare a factorului de creștere endotelial vascular. *Sunt Inima* J. 2012;163:156-163.
108. Macara HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Medicamentele antiretrovirale asociate cu tensiune arterială crescută în rândul pacienților care primesc terapie antiretrovială foarte activă. *SIDA* . 2006;20:1019-1026.
109. Wang J, Mullins CD, Mamdani M, et al. Un nou diagnostic de hipertensiune arterială în rândul utilizatorilor de celecoxib și de AINS neselectivi: un studiu de cohortă bazat pe populație. *Ann Pharmacother* . 2007;41:937-943.
110. Aw TJ, Haas SJ, Liew D și colab. Meta-analiză a inhibitorilor de ciclooxigenază-2 și efectele acestora asupra tensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 2005;165:490-496.
111. Sowers JR, White WB, Pitt B și colab. Efectele inhibitorilor de ciclooxigenază-2 și ale terapiei antiinflamatorii nesteroidiene asupra tensiunii arteriale de 24 de ore la pacienții cu hipertensiune arterială , osteoartrită și diabet zaharat de tip 2. *Arch Intern Med* . 2005;165:161-168.
112. Armstrong EP, Malone DC. Impactul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene asupra tensiunii arteriale, cu accent pe agenții mai noi. *Clin Ther* . 2003;25:1-18.
113. Esler M. Sistemul nervos simpatic se deplasează în centrul atenției în medicina cardiovasculară: de la Thomas Willis la hipertensiune arterială rezistentă. *Hipertensiune arterială* . 2014;63:e25-e32.
114. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. Un antagonist selectiv al receptorilor de endotelină pentru a reduce tensiunea arterială la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament: un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. *Lancet* . 2009;374:1423-1431.
115. Na KY, Oh YK, Han JS și colab. Reglarea abundenței transportorului Na+ ca răspuns la tratamentul cronic cu tiazide sau diuretice de ansă la șobolani. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2003;284:F133-F143.
116. Nielsen J, Kwon TH, Masilamani S, et al. Profilul abundenței transportorului de sodiu în rinichi : efectul spironolactonei. *Am J Physiol Renal Physiol* . 2002;283:F923-F933.
117. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ și colab. Intervenții în stilul de viață pentru a reduce tensiunea arterială crescută: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. *J Hipertens* . 2006;24:215-233.
118. Hu X, Fan J, Chen S, și colab. Rolul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii în controlul tensiunii arteriale pentru pacienții cu apnee obstructivă în somn și hipertensiune arterială: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2015;17:215-222.
119. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, et al. Efectul CPAP asupra tensiunii arteriale la pacienții cu apnee obstructivă în somn și hipertensiune arterială rezistentă: studiul clinic randomizat HIPARCO. *JAMA* . 2013;310:2407-2715.
120. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, et al. Efectele tratamentului continuu cu presiune pozitivă a căilor respiratorii asupra tensiunii arteriale clinice și ambulatorie la pacienții cu apnee obstructivă în somn și hipertensiune arterială rezistentă: un studiu controlat randomizat. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:736-742.
121. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM și colab. CPAP vs dispozitive de avansare mandibulară și tensiune arterială la pacienții cu apnee obstructivă a somnului: o revizuire sistematică și meta analiză. *JAMA* . 2015;314:2280-2293.
122. Campos-Rodriguez F, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Aderarea pe termen lung la terapia cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii la pacienții cu apnee în somn fără somn. *Sleep Med* . 2016;17:1-6.
123. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Statutul scăzut de renină în hipertensiunea rezistentă la terapie : un indiciu pentru un tratament eficient. *J Hipertens* . 2004;22:2217-2226.
124. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Comparații directe între hidroclorotia zidă cu indapamidă și clortalidonă: efecte antihipertensive și metabolice. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:1041-1046.
125. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Efectele antihipertensive comparative ale hidroclorotiazidei și clortalidonei asupra tensiunii arteriale în ambulatoriu și la birou. *Hipertensiune arterială* . 2006;47:352-358.
126. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB și colab. Eficacitatea clortalidonei în doză mică și a hidroclorotiazidei, evaluată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la 24 de ore. *J Am Coll Cardiol* . 2016;67:379-389.
127. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Meta-analiză a relațiilor doză-răspuns pentru hidroclorotiazidă, clortalidonă și bendroflumetiazid asupra tensiunii arteriale, potasiului seric și urat. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:1104-1109.
128. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Clortalidona în comparație cu hidroclorotia zidă în reducerea evenimentelor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analize de rețea. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:1110-1117.
129. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et al. Clortalidonă versus hidroclorotiazidă pentru tratamentul - hipertensiunii arteriale la adulții în vârstă: un studiu de cohortă bazat pe populație. *Ann Intern Med* . 2013;158:447-455.
130. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretice în tratamentul hipertensiunii arteriale. Partea 1: tiazidă și diuretice asemănătoare tiazidei. *Expert Opin Pharmacother* . 2014;15:527-547.
131. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Dublarea dozei, potența relativă și echivalența dozei de diuretice care economisesc potasiu care afectează tensiunea arterială și potasiul seric: revizuire sistematică și meta-analize. *J Hipertens* . 2016;34:11-19.
132. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP și colab. Antagonismul receptorilor de aldosteron în hipertensiune arterială. *J Hipertens* . 2009;27:680-691.
133. Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactona, eplerenona si noii blocanti de aldosteron in hipertensiunea endocrina si primara. *J Hipertens* . 2013;31:3-15.
134. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, et al. Un studiu pilot care compară furosemidul și hidroclorotiazida la pacienții cu hipertensiune arterială și boală renală cronică în stadiul 4 sau 5 . *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2012;14:32-37.
135. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK și colab. Clortalidonă pentru hipertensiunea arterială slab controlată în boala cronică de rinichi: un studiu pilot intervențional. *Sunt J Nephrol* . 2014;39:171-182.
136. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretice în tratamentul hipertensiunii arteriale. Partea 2: diuretice de ansă și agenți care economisesc potasiu. *Expert Opin Pharmacother* . 2014;15:605-621.
137. Calhoun DA, White WB. Eficacitatea blocantului selectiv al aldosteronului, eplerenona, la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. *J Am Soc Hypertens* . 2008;2:462-468.
138. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL și colab. Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, în hipertensiunea ușoară până la moderată. *Sunt J hipertens* . 2002;15:709-716.
139. Menard J. Povestea de 45 de ani a dezvoltării unui anti-aldosteron mai specific decât spironolactona. *Mol Cell Endocrinol* . 2004;217:45-52.
140. Epstein M, Duprez DA. Hipertensiunea arterială rezistentă și rolul pivot al antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi: o actualizare clinică-2016. *Am J Med* . 2016;129:661-666.
141. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Efectele antagoniștilor aldosteronului la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă: o meta-analiză a studiilor randomizate și nerandomizate. *Sunt J hipertens* . 2015;28:1376-1385.
142. Jeunemaitre X, Charru A, Chatellier G, et al. Efectele metabolice pe termen lung ale spironolacului și tiazidelor combinate cu agenți care economisesc potasiu pentru tratamentul hipertensiunii esențiale. *Am J Cardiol* . 1988;62:1072-1077.
143. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD și colab. Antagoniști de aldosteron pentru prevenirea - progresiei bolii cronice de rinichi. *Cochrane Database Syst* Rev. 2014;4. CD007004.
144. Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Blocarea secvențială a nefronului versus blocarea secvențială a sistemului renină-angiotensinei în hipertensiunea arterială rezistentă: un studiu prospectiv, randomizat, deschis orb. *J Hipertens* . 2012;30:1656-1664.
145. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Eficacitatea și siguranța blocării duble a sistemului renină-angiotensină: meta-analiză a studiilor randomizate. *BMJ* . 2013;346:f360.
146. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Eficacitatea și siguranța blocării sistemului renină-angiotensină-aldosteron combinată față de un singur în boala renală cronică: o meta analiză. *Sunt J hipertens* . 2013;26:424-441.
147. Monge M, Lorthioir A, Bobrie G, et al. Noi terapii medicamentoase care interferează cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron pentru hipertensiune arterială rezistentă. *J Renin Angiotensin Aldosteron Syst* . 2013;14:285-289.
148. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Reducerea tensiunii arteriale cu LCZ696, un nou inhibitor cu dublă acțiune al receptorului de angiotensină II și al neprilizinei: un studiu de comparație activ, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. *Lancet* . 2010;375:1255-1266.
149. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Inhibarea angiotensinei-neprilizină versus enalapril în insuficiența cardiacă. *N Engl J Med* . 2014;371:993-1004.
150. Hubers SA, Brown NJ. Antagonismul combinat al receptorilor de angiotensină și inhibarea neprilizinei. *Circulația* . 2016;133:1115-1124.
151. Azizi M, Amar L, Menard J. Inhibarea aldosteron-sintazei la om. *Transplant Nephrol Dial* . 2013;28:36-43.
152. Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Antagoniști nesteroidieni ai receptorului de mineralocorticoizi . *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2015;24:417-424.
153. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Efectul finerenonei asupra albuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică: un studiu clinic randomizat. *JAMA* . 2015;314:884-894.
154. Bodineau L, Frugiere A, Marc Y, et al. Inhibitorii aminopeptidazei A activi pe cale orală reduc tensiunea arterială: o nouă strategie pentru tratarea hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2008;51:1318-1325.
155. Balavoine F, Azizi M, Bergerot D, et al. Studiu de fază I randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu creșterea dozei a QGC001, un promedicament inhibitor de aminopeptidază cu acțiune centrală. *Clin Pharmacokinet* . 2014;53:385-395.

44 Hipertensiunea arterială și perioada perioperatorie



Robert L. Bard și Robert D. Brook

Există puține studii contemporane referitoare la riscurile cardio-vasculare (CV) cauzate de hipertensiune arterială sau beneficiile tratamentului acesteia în perioada perioperatorie. În schimb, numeroase studii au evaluat potențialele beneficii ale unor medicamente antihipertensive specifice, în special ale beta-blocantelor . Ghidurile Asociației Americane de Inimă (AHA) din 2007 au luat o abordare de precauție și au considerat hipertensiunea arterială (TA) severă (≥ 180 mm Hg sistolică și/sau ≥ 100 mm Hg diastolică) un predictor de risc clinic „minor" pentru evenimentele adverse perioperatorii CV și au sugerat ca clinicienii să reducă tensiunea arterială înainte de această intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, ghidurile AHA mai recente publicate în 2014 nu se adresează în mod specific hipertensiunii arteriale perioperatorii. Managementul optim al TA ridicate în timpul perioadei chirurgicale rămâne, prin urmare, incert. În acest capitol trecem în revistă modificările hemodinamice comune și riscurile chirurgicale legate de hipertensiune în perioada perioperatorie. Rezumăm constatările din studiile clinice relevante, rolurile pentru - agenți antihipertensivi specifici (de exemplu, beta-blocante) și oferim un algoritm pragmatic pentru gestionarea pacienților hipertensivi supuși unei intervenții chirurgicale.

Hipertensiunea arterială afectează peste 1 miliard de oameni și este principalul factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea globală. [1] Având în vedere că aproximativ o treime din populația adultă are hipertensiune arterială, nu este surprinzător faptul că TA mare este frecvent întâlnită la pacienții care se pregătesc pentru o intervenție chirurgicală. [2,3] Estimările prevalenței variază de la 8% la 80% în funcție de scenariul clinic, cu o medie generală de aproximativ 25% dintre pacienții operați. Cu toate acestea, este important de subliniat faptul că nu există o definiție consensuală universal acceptată a hipertensiunii arteriale perioperatorii. [2] În plus, puține studii s-au concentrat pe abordarea terapeutică optimă a TA ridicată în perioada perioperatorie.

MODIFICĂRI PERIOPERATIVĂ A TENSIUNII ARTERIALE

Cele mai tipice modificări ale TA care apar pe parcursul perioadei perioperatorii au fost evaluate în detaliu. [2,3] Creșterile acute ale TA, atingând ocazional niveluri severe (de exemplu, ≥ 180/110 mm Hg), pot apărea înainte de intervenția chirurgicală ca răspuns la o serie de factori tranzitori (de exemplu, anxietate, durere, efect de blană albă, - întreruperea medicației). Mai multe studii observaționale au demonstrat că hipertensiunea arterială necontrolată se numără printre cele mai frecvente cauze de amânare chirurgicală sau procedurală. [4-7] Intubația și inducerea anesteziei pot induce, de asemenea, creșteri rapide atât ale TA, cât și ale frecvenței cardiace, răspunsuri care sunt adesea exagerate la pacienții hipertensivi. În schimb, anestezia (agenti volatili intravenosi, spinali sau inhalatori) este cel mai adesea o cauză a hipotensiunii arteriale în timpul intervenției chirurgicale ca urmare a reducerii tonusului simpatic, controlului durerii, sedării și acțiunilor hemodinamice directe. Alte cauze posibile ale tensiunii arteriale scăzute în timpul intervenției chirurgicale includ pierderea de sânge, poziția verticală a pacientului,

ventilație mecanică, infecție/anafilaxie sau evenimente CV intraoperatorii (de exemplu, debit cardiac redus). De asemenea, este - general acceptat faptul că pacienții cu hipertensiune arterială prezintă un risc crescut de variabilitate excesivă a TA în perioada intraoperatorie. Aceasta a fost definită ca creșteri și/sau scăderi ale presiunii arteriale medii cu 20% sau mai mult față de nivelul inițial și a fost asociată cu rezultate CV perioperatorii mai proaste. [2,3,8] În cele din urmă, creșterile acute ale TA predomină în perioada postoperatorie. [2,9]

TA ridicată perioperatorie poate apărea din două motive generale. Pacienții pot prezenta o agravare acută a hipertensiunii cronice subiacente sau poate fi un nou răspuns izolat la unul sau mai mulți factori tranzitori. Anxietatea, durerea, retragerea medicamentelor/medicamentelor (de exemplu, alfa 2-agoniști, beta-blocante și alcool) și activarea sistemului nervos simpatic indusă de stres pot crește în mod acut TA și ritmul cardiac. Hipertensiunea postoperatorie poate fi înrăutățită sau indusă de hipotermie , hipoxemie, ventilație inadecvată cu hipercarbie ulterioară sau distensie a vezicii urinare. Administrarea intraoperatorie de lichid intravenos, în special la pacienții cu boală renală cronică și/sau disfuncție renală postoperatorie, este de asemenea responsabilă. Pasul inițial în managementul hipertensiunii postoperatorii este identificarea și remedierea factorului (factorilor) responsabili. [9] Tratamentul creșterilor severe persistente ale TA (≥ 180 mm Hg sistolică și/sau ≥ 100 mm Hg diastolică) cu medicamente antihipertensive intravenoase sau orale este recomandat în mod obișnuit pe baza opiniilor experților și a principiului precauției. Cu toate acestea, există puține date privind rezultatele care susțin beneficiile CV ale scăderii TA perioperatorii acute sau care subliniază abordarea terapeutică optimă (adică țintele TA, cele mai eficiente medicamente). [2,3,9]

GHIDURI CLINICE ȘI HIPERTENSIUNEA PERIOPERATIVĂ

Studiile care au evaluat efectul hipertensiunii arteriale asupra rezultatelor operatorii au fost în mare măsură limitate la pacienții cu hipertensiune arterială cronică și nu la cei cu creșteri acute ale TA ca răspuns la condiții tranzitorii. Dovezile generale susțin că hipertensiunea cronică joacă un rol relativ minor în riscul de complicații CV la candidații la operație. [10] În versiunile anterioare ale Colegiului American de Cardiologie (ACC) și ghidurile AHA publicate în 2007, hipertensiunea arterială a fost considerată un „predictor clinic minor" al rezultatelor adverse numai la atingerea unor niveluri severe (TA sistolică ≥ 180 mm Hg și/sau TA diastolică ≥ 110 mm Hg). S-a recomandat ca tratamentul acut al hipertensiunii arteriale severe și/sau întârzierea intervenției chirurgicale pentru controlul TA să fie luate în considerare de la caz la caz. Cu toate acestea, stadiile inferioare ale hipertensiunii arteriale (140 la 179/90 la 109 mm Hg) nu au fost considerate predictori independenți ai complicațiilor CV prin analizele lor ale rezultatelor grupate din studiile observaționale. [10] Prin urmare, hipertensiunea ușoară nu a fost

luat în considerare în calculul riscului global de CV perioperator și nici nu a fost un factor care a necesitat tratament sau amânarea intervenției chirurgicale în majoritatea scenariilor clinice.

Ghidurile ACC/AHA mai recente publicate în 2014 nu discută în mod specific riscurile chirurgicale asociate cu TA ridicată. [11] Hipertensiunea arterială este enumerată doar ca un singur factor printre mulți parametri pentru a calcula riscul global preoperator CV într-unul dintre cele trei calculatoare promulgate pentru uz clinic (Programul Național de Îmbunătățire a Calității Chirurgicale). Instrumentul mai - simplu și probabil mai des folosit, Indexul de risc cardiac revizuit (RCRI), nu include hipertensiunea arterială (Caseta 44.1). De asemenea, nu există nicio discuție despre luarea în considerare a tratarii sau amânării intervenției chirurgicale pentru a controla hipertensiunea severă (adică, TA ≥ 180/110 mm Hg). Ca atare, considerăm că este rezonabil să continuăm abordarea subliniată anterior în 2007, deoarece nu au fost publicate noi studii care să schimbe practicile cu privire la importanța hipertensiunii sau studii de rezultat care să contestă validitatea recomandărilor de precauție anterioare.

Rețineți că hipertensiunea arterială este frecvent asociată și/sau este o cauză a altor boli CV (de exemplu, diabet zaharat, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă) care sunt factori de risc mai puternici pentru complicațiile perioperatorii. [10,11] Ca atare, o tensiune arterială crescută ar trebui să-i determine pe clinicieni să evalueze mai amănunțit pacienții pentru alți parametri de risc mai ridicat (caseta 44.1). Identificarea hipertensiunii arteriale în timpul riscului preoperator

CASETA 44.1 Indicele de risc cardiac revizuit pentru evaluarea riscului perioperator [11]

Parametrii revizuiți ai indicelui de risc cardiac

Boală renală cronică (creatinină ≥ 2,0 mg/dL)
Insuficienţă cardiacă
Diabet zaharat insulino-dependent
Chirurgie cu risc ridicat
(chirurgie vasculară intratoracică, intraabdominală sau supraingulinală)
Antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu
Boala cardiacă ischemică

Orientări actuale ACC/AHA din 2014 [11] recomandă ca un instrument validat de predicție a riscului (de exemplu, RCRI) poate fi util în prezicerea riscului de evenimente cardiovasculare adverse majore perioperatorii (MACE) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace (nivel de evidență B). Pentru RCRI, MACE include infarctul miocardic, edem pulmonar, fibrilație ventriculară, stop cardiac sau bloc cardiac complet.

Instrument online RCRI: www.mdcalc.com/revised-cardiac-risk- indice-de-risc-pre-operator .

Notă: Nici hipertensiunea arterială ușoară, nici cea severă (TA ≥ 180/110 mm Hg) nu sunt listate printre parametrii din RCRI pentru a calcula riscul cardiovascular perioperator.

Scorul RCRI este calculat ca suma fiecăruia dintre cei 6 parametri enumerați. Pacienții cu un scor 2 sau mai mare sunt considerați „risc crescut". Pacienții stabili fără afecțiuni instabile (de exemplu, boală cardiacă ischemică sau sindrom coronarian acut recent în ultimele 60 de zile, insuficiență cardiacă decompensată, risc crescut/aritmie necontrolată, boală valvulară severă sau hipertensiune pulmonară severă) și un scor revizuit al indicelui de risc cardiac 1 sau mai mare pot interveni chirurgical fără alte teste CV. Cei cu un scor 2 sau mai mare la „risc crescut" pot fi candidați pentru o evaluare ulterioară, inclusiv testarea farmacologică de stres. Pacienții care necesită o intervenție chirurgicală urgentă sau urgentă care nu poate fi amânată și cei cu o capacitate funcțională estimată excelentă (≥ 10 METS) sau moderată/bună (≥ 4 METS) trebuie să procedeze cu o intervenție chirurgicală fără teste suplimentare. Pacienții cu risc crescut și o capacitate funcțională necunoscută sau slabă (<4 METS) sunt candidați pentru testarea de stres și intervenția ulterioară (adică, revascularizare și/sau beta-blocare adăugată), dacă este cazul.

(Din Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients care subing noncardiac chirurgie. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e77-e137.)

evaluarea oferă, de asemenea, o oportunitate clinică valoroasă pentru o evaluare mai completă a riscului CV global pe termen lung al pacientului. Modificările stilului de viață (de exemplu, dietă și exerciții fizice) și controlul factorilor de risc CV în plus față de hipertensiune arterială (de exemplu, hiperlipidemie) trebuie inițiate conform indicațiilor clinice, indiferent de intervenția chirurgicală viitoare. Pe de altă parte, dovezile din studiile clinice nu susțin efectuarea de revascularizări coronariene (de exemplu, angioplastie/stent sau operație de bypass) cu intenția unică de a preveni complicațiile chirurgicale, chiar și în rândul pacienților cu ischemie cardiacă semnificativă. Mai degrabă, bolile CV (de exemplu, boala coronariană, insuficiența cardiacă) ar trebui gestionate conform ghidurilor publicate, cu scopul de a reduce simptomele care limitează viața (de exemplu, angina pectorală) și de a îmbunătăți riscul CV pe termen lung. Clinicienii trebuie să ia în considerare faptul că orice revascularizare coronariană va implica o întârziere semnificativă a intervenției chirurgicale de la 1 la 12 luni, în funcție de procedură și de durata ulterioară a terapiei antiplachetare duale. Ghidurile recomandă ca riscurile versus beneficiile de a continua cu intervenția chirurgicală față de întârzierea procedurii de control al hipertensiunii sau de tratare a bolilor CV subiacente trebuie să fie evaluate cu atenție, de la caz la caz. [11]

HIPERTENSIUNEA ȘI RISC CARDIOVASCULAR PERIOPERATIV

În 1953, Smithwick și Thompson [12] au raportat că pacienții hipertensivi supuși simpatectomiei au avut o rată a mortalității de șase ori mai mare decât pacienții normotensivi. [13] Mai multe studii au confirmat că pacienții hipertensivi prezintă un risc crescut de complicații CV postoperatorii, [13] inclusiv Departamentul de Afaceri Veteranilor Programul Național de Îmbunătățire a Calității Chirurgicale, care implică mai mult de 83.000 de pacienți. [14] Cu toate acestea, descoperirile generale publicate în ultimele decenii au fost amestecate în ceea ce privește riscurile ca urmare a TA ridicată sau beneficiile medicamentelor antihipertensive perioperatorii (în special beta-blocantele). [15-25] De exemplu, în 1977 Goldman et al [15] au raportat că hipertensiunea arterială nu a fost un factor de risc semnificativ la 1001 de pacienți. Aceste observații au fost confirmate în 1979 [21] printre 676 de pacienți operați, deoarece TA preoperatorie nu s-a corelat cu evenimentele adverse. Lette și colab [16] de asemenea, a demonstrat că numeroși parametri clinici, inclusiv hipertensiunea arterială, nu au prezis rezultate chirurgicale adverse ; întrucât cantitatea de miocard pusă în pericol în timpul testelor de perfuzie la stres a identificat cu succes pacienții cu risc mai mare. Pe de altă parte, Rose [22] a studiat 18.380 de pacienți cu intervenție chirurgicală generală și a arătat că pacienții cu hipertensiune arterială postoperatorie au avut rate mai mari de internări neplanificate în îngrijiri critice (2,6% față de 0,2%) și exces de mortalitate (1,9% față de 0,3%). De asemenea, este important de menționat că mai multe studii au arătat că, mai degrabă decât hipertensiunea în sine, riscurile și complicațiile CV legate de intervenția chirurgicală pot fi asociate mai puternic cu o variabilitate excesivă a TA (atât TA scăzută, cât și ridicată în afara limitei „optimale") în timpul perioadei perioperatorii. [2,8]

Riscurile de hipertensiune arterială în absența altor afecțiuni cu risc mai mare (caseta 44.1), precum și eficacitatea scăderii TA asupra morbidității și mortalității perioperatorii, rămân neclare. Acest lucru se datorează faptului că cele mai multe studii publicate au evaluat impactul hipertensiunii arteriale în stabilirea altor multipli factori de risc, în prezența unei boli CV subiacente sau a rezultatelor anormale ale testelor de stres și/sau a beneficiilor evaluate ale unei clase specifice de agenți antihipertensivi (de exemplu, beta-blocante). Până în prezent, există puține studii care au investigat riscul CV asociat cu hipertensiunea arterială ușoară până la moderată (140 până la 179/90 până la 109 mm Hg) măsurat în cadrul preoperator imediat. În plus, puținele dovezi publicate nu demonstrează că rezultatele CV sunt îmbunătățite prin amânarea intervenției chirurgicale pentru controlul TA în rândul - pacienților stabili cu hipertensiune ușoară sau chiar mai severă (adică, diastolică ≥ 110 mm Hg). [4,26] Siguranța și eficacitatea unei strategii de tratament acut pentru controlul perioperator al TA (adică,

medicamente intravenoase fără întârziere chirurgicală) versus o abordare terapeutică întârziată (adică, managementul ambulatoriu înainte de operație) în rândul persoanelor care prezintă hipertensiune arterială severă a fost rareori evaluată. [4,26] Până acum, dovezile disponibile publicate nu susțin niciun beneficiu CV clar al acestei din urmă abordări mai precaute de amânare a intervenției chirurgicale pentru a asigura un control preoperator satisfăcător al TA în ambulatoriu.

Există mai multe aspecte metodologice suplimentare care trebuie luate în considerare în continuare la revizuirea literaturii privind hipertensiunea arterială și riscul perioperator. Fleisher a criticat proiectarea statistică a studiilor, declarând că majoritatea studiilor nu aveau puterea de a evalua în mod corespunzător obiectivele primare ale infarctului miocardic și decesului și a criticat în special studiile care au folosit markeri surogat. [27] De exemplu, unele studii folosesc modificări electrocardiografice pentru a sugera ischemia ca surogat pentru infarctul miocardic și deces, dar suprimarea ischemiei miocardice singură nu se corelează neapărat cu o incidență redusă a infarctului miocardic sau a morții. Metodologia studiilor TA perioperatorii poate fi inerent defectuoasă sau limitată, deoarece mediul perioperator care influențează TA nu poate fi replicat în timpul urmăririi. În cele din urmă, măsurarea corectă a tensiunii arteriale consecutive, în repaus, s-ar putea să nu fi fost obținută sau să fi fost imposibil de obținut în timpul evaluării preoperatorii.

Pe scurt, dovezile generale raportate de mai multe recenzii, [2,3] o meta-analiză a 30 de studii observaționale (odds ratio de 1,35 pentru complicații cardiace), [28] și prin analiza efectuată în orientările AHA din 2007 [10] este că hipertensiunea ușoară-moderată (adică, TA < 180/110 mm Hg) nu este un factor de risc independent „relevant din punct de vedere clinic” pentru complicațiile CV perioperatorii . În absența altor parametri de risc mai mare, acest grad de hipertensiune arterială nu necesită atenție clinică sau tratament înainte de intervenția chirurgicală. [10,11] În schimb, dovezile că valorile TA 180/110 sau mai mari mm Hg cauzează evenimente CV perioperatorii sunt mixte [10,28] ; explicând astfel echilibrul clinic actual în ceea ce privește abordarea terapeutică a pacienților cu hipertensiune arterială mai severă printre ghiduri. [10,11]

MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE IN PERIOADA PERIOPERATIV

Numeroși agenți antihipertensivi intravenosi și orali sunt capabili să scadă rapid TA. Cu toate acestea, au existat puține studii directe care au evaluat beneficiile comparative ale medicamentelor disponibile pentru a reduce evenimentele CV în timpul perioadei perioperatorii. Prin urmare, clinicianul prudent ar trebui să se concentreze pe utilizarea medicamentelor cu cele mai previzibile răspunsuri hemodinamice și care oferă potențiale beneficii auxiliare (de exemplu, efecte antianginoase). Tabelul 44.1 oferă o imagine de ansamblu a mai multor medicamente pentru scăderea TA, utilizate în mod obișnuit în perioada perioperatorie. [2,3,9,13]

Medicamente mai vechi

În timpul perioadei perioperatorii, medicamentele precum nitroglicerina , hidralazina și enalaprilul trebuie considerate agenți de linia a doua din cauza răspunsurilor imprevizibile ale TA. Nitroglicerina intravenoasă poate fi utilă în doze mici în combinație cu alți agenți de scădere a TA, cum ar fi beta-blocante, în prezența sindroamelor coronariene acute sau a edemului pulmonar. Alte sechele ale utilizării nitroglicerinei includ potențialul de toleranță, hipotensiune arterială severă și cardia tahică reflexă; astfel nu este recomandat pentru controlul de rutină a TA ca agent unic. [9] Hidralazina este dificil de titrat și poate provoca o reducere excesiv de zelosă și de lungă durată a TA. Utilitatea enalaprilului este, în general, limitată la combinarea cu alți agenți, deoarece are o durată lungă de acțiune și dificultăți de titrare rapidă.

Nitroprusiatul a fost considerat istoric ca medicamentul de elecție în perioada postoperatorie. Are un debut și o compensare extrem de rapidă a acțiunii și un răspuns de scădere a TA, comparativ previzibil. Cu toate acestea, nitroprusiatul prezintă riscuri semnificative, inclusiv toxicitatea cianură și tiocianat , în special în cazul bolii renale. De asemenea, poate redistribui nefavorabil fluxul sanguin, ceea ce poate afecta negativ perfuzia renală, miocardică sau cerebrală. [13] Acești - factori, asocierea raportată cu o mortalitate crescută în comparație cu clevidipină, [8,29] precum și disponibilitatea agenților mai noi ar trebui să limiteze acum utilizarea sa cel mai adesea la terapia de linia a doua. [13]

Blocante ale canalelor de calciu

Clevidipina este un blocant dihidropiridină al canalelor de calciu (CCB) cu acțiune ultrascurtă și foarte selectiv (vasodilatator). [29] Este metabolizat rapid de esterazele sanguine, ceea ce duce la un debut rapid și o decalare a acțiunii în câteva minute. Are o curbă doză-răspuns previzibilă și titrabilă și poate fi utilizat în mod continuu timp de zile (adică, 72 de ore în studii) fără dovezi de toleranță sau efecte secundare. Rezultatele studiului ECLIPSE (Evaluarea Clevidipinei în tratamentul perioperator al hipertensiunii arteriale pentru evaluarea evenimentelor de siguranță) [8,29] a demonstrat că clevidipina a fost mai eficientă în - controlul TA și a dus la o rată mai scăzută a mortalității perioperatorii în comparație cu nitroprusiatul. ECLIPSE a randomizat 1964 de pacienți cardiaci care necesită tratament pentru hipertensiune arterială perioperatorie pentru a primi clevidipină sau unul dintre câteva alte medicamente (nitroprusiat, nitroglicerină sau nicardipină). Nu au existat diferențe în incidența infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral sau a disfuncției renale între membrele tratate, dar mortalitatea a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu nitroprusiat comparativ cu clevidipină (1,7% față de 4,7%, $p = 0,04$). În plus, clevidipina a fost, în general, cel mai eficient agent în menținerea stabilității TA într-un interval îngust prestabilit. Deoarece labilitatea excesivă a TA în timpul intervenției chirurgicale a fost asociată cu rezultate CV mai proaste, această constatare, împreună cu proprietățile sale farmacologice favorabile, plasează clevidipina printre principalele alegeri de medicamente pentru controlul perioperator al TA în epoca modernă. [8,29]

În 2003, a fost publicată o meta-analiză a tuturor celorlalte CCB care a implicat 11 studii pe 1007 pacienți în perioada perioperatorie. [10,30] CCB au fost asociate cu reduceri atât ale ischemiei, cât și ale tahicardiei superventriculare și tendințe spre scăderea infarctului miocardic și a decesului. Cele mai multe dintre aceste beneficii au fost atribuite în mod specific diltiazemului. Orientările ACC/AHA din 2007 [10] a recunoscut potențialele beneficii cardioprotectoare ale CCB perioperatorii, dar nu a recomandat utilizarea acestora; sa remarcat că sunt necesare studii suplimentare de înaltă calitate. Deoarece nu au fost publicate astfel de studii între timp, această concluzie rămâne valabilă.

Agoniști alfa 2

Agoniștii alfa 2, inclusiv clonidina, reduc activitatea sistemului nervos simpatic și ritmul cardiac. Din acest motiv, s-a promovat că ar putea fi cardioprotectoare în perioada perioperatorie. O meta-analiză publicată în 2008 a 31 de studii mici compuse din 4578 de pacienți a sugerat că agoniștii alfa 2 sunt într-adevăr benefici. [10,31] Cu toate acestea, rezultatele recente ale studiului mare multicentric POISE-2 care evaluează rolul clonidinei perioperatorii au contestat aceste constatări mai vechi. [32] La peste 10.000 de pacienți, clonidina nu a redus obiectivul principal compozit de deces sau infarct miocardic, dar a fost asociată cu o rată mai mare de evenimente adverse, inclusiv hipotensiune arterială gravă și stopuri cardiace. O analiză ulterioară a demonstrat, de asemenea, că clonidina nu a redus riscul de leziune renală acută perioperatorie. [33] Ca atare, orientările ACC/AHA din 2014 au recomandat împotriva

TABELUL 44.1 Rezumatul efectelor tensiunii arteriale și al preocupărilor cu privire la diferiții agenți de control al tensiunii arteriale în timpul perioadei perioperatorii.: Scurt: <5 min, mediu: 5-15 min, lung: 15-60 min, extins: >60 min

	DEPRIMARE DE ACȚIUNE	DURATA EFECTELOR TA	RĂSPUNS PREVIzibil TA	COMENTARII	RECOMANDAT
Agenți intravenosi:					
Clevidipină	Scurt	Mediu	Previzibil	1. Util pentru controlul strâns al TA. Menține fluxul 2. sanguin renal. 3. Scăderea mortalității în comparație cu nitroprusiatul sau nicardipină. [8] 4. Contraindicat la pacienții cu alergii la ouă sau boabe de soia.	Da
enalaprilat	Lung	Extins	Imprevizibil	1. 2. Contraindicat în stenoza arterei renale. A fost utilizat în combinație cu medicamente cu acțiune mai scurtă, mai ușor de titrat.	Nu
Esmolol	Scurt	Mediu	Previzibil	1. 2. Blocul cardiac de gradul I. Ideal postoperator cu tahicardie pentru un răspuns rapid și previzibil.	+/-
Fenoldopam	Scurt	Lung/Extins	Previzibil	1. Nu provoacă hipertensiune arterială de rebound. 2. Îmbunătățește funcția renală. 3. Contraindicat la pacienții cu glaucom.	+/-
Hidralazina	Lung	Extins	Imprevizibil	1. Debut rapid de la creșterea catecolaminei. Efectele 2. BP pot dura până la 12 ore.	Nu
Labetalol	Scurt	Extins	Previzibil	1. Debitul cardiac este menținut spre deosebire de beta-blocantele pure.	+/-
Nicardipină	Mediu	Extins	Previzibil	1. Fără furt coronarian, spre deosebire de 2. nitroprusiatul. Ușor de titrat.	Da
Nitroglicerina	Scurt	Scurt/Mediu	Imprevizibil	1. Hipotensiune arterială și tahicardie reflexă. Poate 2. dezvolta toleranta.	+/-
Nitroprusiatul	Scurt	Scurt	Previzibil	1. Toxicitatea cianurilor. 2. Scăderea fluxului sanguin regional. 3. Necesită monitorizare intensivă. 4. Creșterea mortalității în comparație cu clevidipină.	Nu
Agenți orali:					
Inhibitori ECA	Lung	Extins	Imprevizibil	1. Risc de hipotensiune arterială severă.	Nu
ARB-uri	Extins	Extins	Imprevizibil	1. Risc de hipotensiune arterială severă.	Nu
Clonidina	Lung	Extins	Imprevizibil	1. Bazat pe durată lungă și debut lent. 2. Nu este bine studiat în hipertensiunea postoperatorie. 3. Hipertensiunea arterială poate apărea din sindromul de sevraj la clonidină la pacienții care întrerup brusc tratamentul.	Nu
Labetalol	Lung	Extins			+/-
Metoprolol	Lung	Extins	Previzibil	1. Bine studiat în cadru preoperator, considerat sigur și eficient.	+/-
Nifedipină	Lung	Extins	Imprevizibil	1. 2. Hipoperfuzia cerebrală. tahicardie. 3. Ischemia miocardică.	Nu

Recomandat: Da = dovezi din studiile clinice care susțin beneficiile comparative ale medicamentului;
Nu = dovezile împotriva utilizării sau a datelor nu susțin, în general, utilizarea pe scară largă în rândul majorității pacienților chirurgicali; +/- = puține dovezi de rezultat disponibile sau medicamente potențial avantajoase în anumite scenarii clinice.
ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; *ARB,* blocanți ai receptorilor de angiotensină; *TA,* tensiunea arterială.

(clasa III) folosind agoniști alfa 2 special pentru prevenirea - evenimentelor CV la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace.

Fenoldopam

Fenoldopam este un agent antihipertensiv intravenos cu acțiune scurtă, cu mecanismul unic de acțiune al agonismului receptorului de dopamină 1 care duce la vasodilatația arteriolei periferice și renale. [34-36] Multe studii mici au sugerat că fenoldopam poate oferi protecție împotriva ischemiei sau leziunilor renale în mai multe scenarii, menținând în același timp homeostazia totală a fluidelor corporale prin promovarea diurezei. Cu toate acestea, într-un studiu multicentric recent, la scară largă, pe 667 de pacienți cu leziuni renale acute în urma unei intervenții chirurgicale cardiace, fenoldopam nu a redus nevoia de proceduri de înlocuire a rinichilor și nici nu a redus risc de mortalitate la 30 de zile. [35] Deși fenoldopam posedă mai multe proprietăți farmacologice și hemodinamice favorabile, nu au fost furnizate recomandări formale în ghidurile ACC/AHA din 2014 cu privire la utilizarea sa.

Beta-blocante

Beta-blocarea perioperatorie (indiferent de starea hipertensiunii arteriale) a fost supusă mai multor studii clinice [19,20,23-25] și a făcut obiectul unei revizuiri sistematice recente și al unui ghid de practică clinică de către ACC/AHA în [2014.37,38] Beta-blocantele au fost considerate în mod tradițional o primă linie de terapie, deoarece pot scădea rapid TA și ritmul cardiac, pot preveni fluctuațiile largi ale TA și pot reduce dovezile pentru ischemia miocardică perioperatorie. [27] Studiile au arătat că preoperator

administrarea de beta-blocante poate scădea incidența fibrilației atriale, [1] mortalitate de orice cauză, [19] și mai multe complicații ale CV-ului [19] atât la pacienții cu și cu risc de boală cardiacă ischemică.

Revizuirea ACC/AHA[36] au raportat că printre 12.043 de pacienți din 17 studii (16 studii clinice) beta-blocantele inițiate în decurs de 1 zi de la intervenția chirurgicală au scăzut infarctul miocardic nonfatal (risc relativ [RR]: 0,69), dar au crescut accidentul vascular cerebral nonfatal (RR: 1,76), hipotensiunea (RR: 1,47,1) și bradicardia (RR: 1,46). Rețineți că integritatea rezultatelor procesului de la o echipă de anchetatori a fost serios contestată; cu toate acestea, principalele constatări au rămas neschimbate calitativ după excluderea acestor date. Pe de altă parte, beta-blocantele au fost asociate cu o tendință de reducere a ratelor de mortalitate pentru toate cauzele și CV în studiile cu integritate îndoielnică, dar cu rate crescute în toate celelalte studii. Evaluatorii experți au concluzionat că beta-blocarea perioperatorie nu ar trebui începută în mod obișnuit în decurs de 1 zi de la intervenția chirurgicală non-cardiacă și că în prezent există dovezi insuficiente pentru a susține începerea beta-blocantei cu 2 sau mai multe zile preoperator la pacienții cu risc mai mare.

Recomandări suplimentare privind beta-blocantele au fost date în ghidurile ACC/AHA din 2014. [11] Pacienții care iau deja un beta-blocant trebuie să-l continue pe toată perioada perioperatorie (clasa I). De asemenea, sa considerat rezonabil să se inițieze un beta-blocant cu cel puțin 2 până la 7 zile înainte la indivizii cu dovezi de ischemie cu risc mediu sau ridicat la testele de stres și la cei cu un scor de 3 sau mai mult în RCRI. Toți ceilalți pacienți nu trebuie să înceapă un beta-blocant în scopul reducerii riscului perioperator. Atunci când sunt prescrise, agenții dioselectivi auto (de exemplu, bisoprolol și atenolol) sunt preferați în fața agenților neselectivi și doza trebuie ajustată pentru a obține un control adecvat al frecvenței cardiace pe o perioadă de câteva zile (2 până la 30 de zile) înainte de operație pentru a evita bradicardia sau hipotensiunea arterială.

Blocante ale sistemului renină angiotensinei

Spre deosebire de alte medicamente antihipertensive, a existat îngrijorarea că inițierea sau continuarea perioperatorie a unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) poate duce la rate inacceptabile de hipotensiune arterială semnificativă clinic. [39,40] Acest lucru se poate întâmpla deoarece aceste medicamente blochează calea rămasă importantă din punct de vedere fiziologic, responsabilă de menținerea stabilității hemodinamice după inducerea anesteziei. În unele cazuri, a fost raportată hipotensiune în timpul anesteziei generale, refractară la intervențiile terapeutice obișnuite (lichide, efedrină sau fenilefrină). [2] Întreruperea tratamentului cu inhibitori ai ECA sau cu ARB cu cel puțin 10 ore înainte de anestezie este asociată cu un risc redus de hipotensiune arterială imediat postinducție, iar pacienții care au întrerupt administrarea acestor agenți au necesitat doze mai mici de efedrină și fenilefrină. [2] Spre deosebire de recomandările generale conform cărora pacienții ar trebui să continue toate medicamentele antihipertensive pe tot parcursul perioadei perioperatorii, unii experți au sugerat să ia în considerare menținerea inhibitorilor ECA sau ARA în dimineața intervenției chirurgicale. Deși ghidurile ACC/AHA din 2014 au recunoscut potențialul de hipotensiune arterială perioperatorie, [11] autorii au subliniat ca peste toate riscurile versus beneficii sprijina continuarea unui inhibitor ACE sau ARB chiar si in ziua interventiei chirurgicale. Dacă sunt ținute, s-a subliniat, de asemenea, că ar trebui reluate cât mai curând posibil din punct de vedere clinic postoperator.

ALGORITM PENTRU MANAGEMENTUL PACIENȚILOR HIPERTENSIVI SUPURTĂȚI CHIRURURGICI

Ca regulă generală, pacienții cu hipertensiune arterială și cei care iau medicamente cu proprietăți de scădere a TA (de exemplu, beta-blocante pentru boala cardiacă ischemică) ar trebui să continue să ia toate medicamente antihipertensive pe toată perioada perioperatorie, inclusiv în dimineața intervenției chirurgicale. Dozele de medicamente pot fi ajustate sau chiar menținute (de exemplu, inhibitor ACE sau ARB) după cum este indicat clinic în raport cu nivelurile TA ale pacienților înainte și după intervenție chirurgicală, de la caz la caz. Este esențial să se sublinieze faptul că pacienții nu trebuie să se oprească sau să nu - administreze medicamente perioperatorii care provoacă în mod obișnuit tahicardie de rebound și/sau hipertensiune arterială (de exemplu, beta-blocante, agoniști alfa 2).

Fig. 44.1 oferă o diagramă de flux pentru managementul perioperator al pacienților hipertensivi. Algoritmul a fost modificat de la liniile directoare ACC/AHA din 2014 pentru a include luarea în considerare a nivelurilor BP în procesul de management. [11] Pasul inițial în evaluarea preoperatorie a pacienților este de a determina dacă aceștia necesită o intervenție chirurgicală urgentă (adică, condiții care pun viața în pericol). Acești indivizi ar trebui să continue imediat operația sub monitorizare cardiacă și hemodinamică atentă, indiferent de nivelul lor de TA sau de starea de risc CV. Pentru procedurile mai puțin sensibile la timp, afecțiunile instabile și cu risc ridicat , inclusiv boala valvulară cardiacă severă (de exemplu, stenoza aortică), angina instabilă sau sindromul coronarian acut recent (în ultimele 60 de zile), insuficiența cardiacă decompensată și aritmiile necontrolate trebuie abordate în mod corespunzător prin practicile standard înainte de intervenție chirurgicală în majoritatea scenariilor.

Printre pacienții „stabili” rămași cu sau fără hipertensiune arterială supuși unei intervenții chirurgicale elective, primul pas este estimarea riscului CV global legat de procedura chirurgicală printr-unul dintre instrumentele validate de predicție a riscului, cum ar fi RCRI. [11] Sunt disponibile mai multe calculatoare online bazate pe web (Fig. 44.1). Pacienții considerați a fi cu „risc crescut” (adică, RCRI $\geq$ 2) au o rată a evenimentelor adverse cardiovasculare majore perioperatorii de 1% sau mai mult și gestionarea lor adecvată este prezentată pe scurt în Caseta 44.1 . Pacienții stabili cu risc scăzut (RCRI $\leq$ 1) ar trebui să continue cu intervenția chirurgicală, indiferent de nivelul TA. Hipertensiunea arterială perioperatorie severă poate fi tratată în mod acut la acești pacienți cu risc scăzut, individual, cu agenți intravenosi și/sau orali.

Pentru pacienții considerați a fi cu „risc crescut” (RCRI $\geq$ 2), următorul pas este evaluarea stării funcționale cardiopulmonare. Mai multe tabele și chestionare sunt disponibile pentru a ajuta clinicienii în estimarea echivalentelor metabolice maxime realizabile (MET) în timpul activității zilnice sau exercițiilor fizice. [11] Pacienții care nu pot atinge cel puțin 4 MET ca urmare a stării funcționale slabe limitate de simptome (de exemplu, dispnee, angină sau oboseală) sau la care exercițiul sau capacitatea funcțională nu pot fi evaluate în mod fiabil (de exemplu, limitările activității atribuite altor afecțiuni, cum ar fi artrita; istoricii săraci) sunt probabil la un risc operator CV mai mare. Trebuie luate în considerare o evaluare suplimentară înainte de intervenția chirurgicală, cum ar fi testarea farmacologică de stres și trebuie inițiată sau intensificată gestionarea medicală adecvată a factorilor de risc (de exemplu, adăugarea sau creșterea dozei de beta-blocante) pe baza rezultatelor (vezi beta-blocante) . secțiune). Orice intervenție (de exemplu, revascularizare coronariană) trebuie efectuată pe baza practicilor standard de ghidare [11] indiferent de intervenția chirurgicală viitoare cu obiectivul principal de gestionare a simptomelor (de exemplu, angină refractară medicală). Intervențiile coronariene nu sunt recomandate doar în scopul reducerii riscului perioperator, deoarece nu s-a demonstrat că revascularizările preoperatorii reduc evenimentele CV. [11] Este important ca medicii să înțeleagă că orice intervenție va duce la întârzierea unei intervenții chirurgicale elective (de exemplu, ca urmare a terapiei antiplachetare duale prelungite timp de 1 până la 12 luni). Riscurile versus beneficiile clinice potențiale ale amânării intervențiilor chirurgicale pentru a efectua intervenții medicale sau procedurale trebuie analizate cu atenție și cântărite de la caz la caz.

Pacienții cu risc CV „ridicat” (RCRI $\geq$ 2) care sunt capabili să realizeze cel puțin 4 MET de activitate fără limitări sau

simptomatologie cardiopulmonară au o stare funcțională asociată cu rezultate chirurgicale bune. Cei cu capacități de exercițiu și mai mari (>7 până la 10 MET) sunt și mai mici

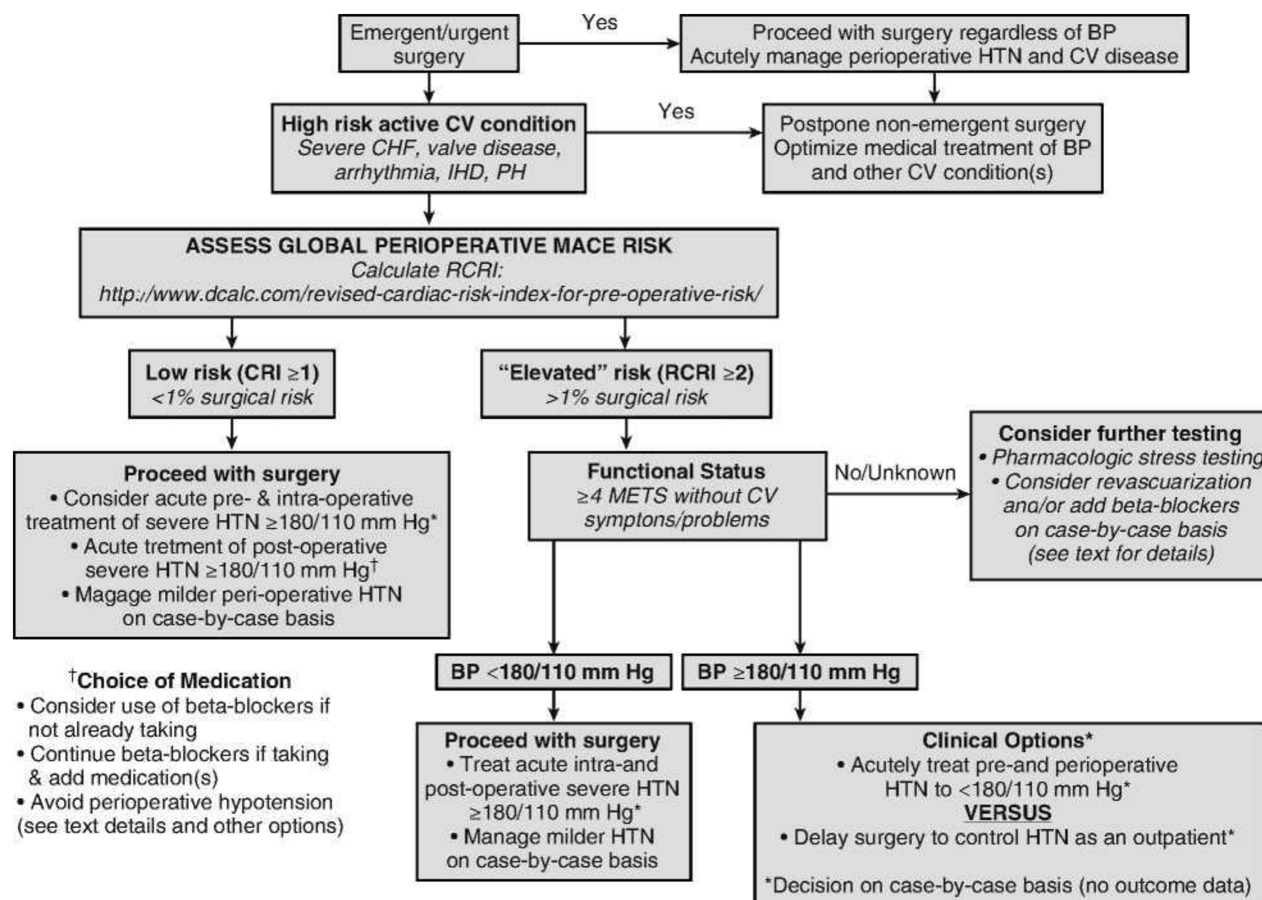


FIG. 44.1 Approach to high blood pressure during the perioperative period. *BP,* Blood pressure; *CHF,* congestive heart failure; *CV,* cardiovascular; *HTN,* hypertension; *IHD,* ischemic heart disease; *PH,* pulmonary hypertension; *RCRI,* Revised Cardiac Risk Index.

risc. Propunem în acest moment ca nivelul TA al pacientului individual să fie luat în considerare, deoarece poate modifica managementul ulterioar (Fig. 44.1) . Trebuie remarcat faptul că măsurarea preoperatorie a TA trebuie efectuată în cel mai puțin mediu care provoacă anxietate și folosind metodologiile atent detaliate de ghiduri.[11,41] Amânarea intervenției chirurgicale pentru a efectua măsurători suplimentare ale TA la birou, la domiciliu sau ambulatoriu poate fi ocazional necesară atunci când factorii tranzitori (de exemplu, stresul, durerea, anxietatea sau hipertensiunea de haină albă) sunt suspectați ca cauza(e) creșterea TA. Pe baza opiniei noastre, recomandările altor evaluatori,[3] și orientările AHA din 2007,[10] clinicienii ar trebui să ia în considerare cu tărie tratarea hipertensiunii arteriale severe (TA ≥ 180 mm Hg sistolică și/sau 110 mm Hg diastolică) înainte de intervenția chirurgicală la pacienții cu risc „elevat". Strategia de a realiza un control adecvat preoperator al TA și medicamentele specifice prescrise trebuie selectate de la caz la caz (de exemplu, urgența unei intervenții chirurgicale, afecțiuni CV concomitente și alte indicații pentru agenți antihipertensivi specifici). Cu excepția cazului în care sunt contraindicate, cele mai mari dovezi susțin utilizarea blocadei beta-1 selective ca parte a regimului (vezi beta-blocant secțiune). Obiectivul optim TA pentru a reduce riscul CV perioperator nu a fost stabilit; cu toate acestea, opiniile experților sugerează că o reducere la un nivel de cel puțin sub 180/110 mm Hg ar trebui să fie o țintă minimă.

REZUMAT

Relativ puține studii publicate au evaluat gestionarea hipertensiunii arteriale în perioada perioperatorie. Cu toate acestea, dovezile susțin că cei mai mulți pacienți stabili, indiferent de riscul lor chirurgical, au doar

hipertensiune arterială ușoară până la moderată, nu necesită evaluări suplimentare ale riscurilor sau intervenții de scădere a TA înainte de operație. Persoanele cu risc CV „ridicat" care au și o TA de 180/110 mm Hg sau mai mare pot prezenta un risc excesiv de complicații perioperatorii. Pe baza principiilor de precauție, sugerăm ca acești pacienți să li se abordeze hipertensiunea severă printr-o abordare individualizată de tratament înainte de a continua cu intervenția chirurgicală. Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a oferi o strategie de management mai puternică bazată pe dovezi pentru pacienții cu hipertensiune arterială în perioada perioperatorie.

Referințe

1. Bromfield S, Muntner P. Hipertensiunea arterială: principala povară globală a factorului de risc de boală și necesitatea unor programe de prevenire la nivel mondial. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:134-136.
2. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, et al. Managementul perioperator optim al tensiunii arteriale. *Control integrat al tensiunii arteriale.* 2014;7:49-59.
3. Lien SF, Bisognano JD. Hipertensiunea arterială perioperatorie: definirea pacienților cu risc și managementul acestora. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:432-441.
4. Weksler N, Klein M, Szendro G, et al. Dilema hipertensiunii preoperatorii imediate : a trata și opera sau a amâna intervenția chirurgicală? *J Clin Anesth.* 2003;15:179-183.
5. Kumar R, Gandhi R. Motive pentru anularea operației în ziua intervenției chirurgicale intenționate într-un spital multidisciplinar cu 500 de paturi. *J Anesthesiol, Clin Pharmacol.* 2012;28:66-69.
6. Dix P, Howell S. Sondajul ratei de anulare a pacienților hipertensivi supuși anesteziei și intervenții chirurgicale elective. *Fr. J Anaesth.* 2001;86:789-793.
7. Sultan N, Rashid A, Abbas SM. Motive pentru anularea operației cardiace elective la Centrul Cardiac Prince Sultan, Arabia Saudită. *J Saudi Heart Asoc.* 2012;24:29-34.
8. Aronson S, Dyke CM, Levy JH, et al. Variabilitatea tensiunii arteriale sistolice perioperatorii prezice mortalitatea după intervenția chirurgicală cardiacă? O analiză exploratorie a studiilor ECLIPSE. *Anesth Analg.* 2011;113:19-30.
9. Haas CE, LeBlanc JM. Hipertensiunea postoperatorie acută: o revizuire a opțiunilor terapeutice. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:1661-1673.
10. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. Ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardică: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor 2002 privind evaluarea perioperatorie cardiovasculară pentru chirurgia noncardiacă). *Circulație.* 2007;116:e418-e500.

11. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. Ghidul ACC/AHA 2014 privind evaluarea și managementul cardiovascular perioperator al pacienților supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e77-e137.
12. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomie pentru hipertensiune arterială esențială; rezultă 1.266 de cazuri. *J Am Med Conf. univ.* 1953;152:1501-1504.
13. Marik PE, Varon J. Hipertensiunea perioperatorie: o revizuire a agenților terapeutici actuali și emergenți. *J Clin Anesth.* 2009;21:220-229.
14. Khuri SF, Daley J, Henderson W, și colab. Studiul privind riscul chirurgical al Administrației Naționale a Veteranilor: ajustarea riscului pentru evaluarea comparativă a calității îngrijirilor chirurgicale. *J Am Coll Surg.* 1995;180:519-531.
15. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Indicele multifactorial al riscului cardiac în procedurile chirurgicale non-cardiace. *N Engl J Med.* 1977;297:845-850.
16. Lette J, Waters D, Bernier H, et al. Evaluarea riscului cardiac preoperator și pe termen lung. Valoarea predictivă a 23 de descriptori clinici, 7 sisteme de scor multivariate și imagistica cantitativă cu dipiridamol la 360 de pacienți. *Ann Surg.* 1992;216:192-204.
17. Raby KE, Barry J, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC, Goldman L. Detectarea și semnificația ischemiei miocardice intraoperatorii și postoperatorii în chirurgia vasculară periferică. *JAMA.* 1992;268:222-227.
18. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP și colab. Incidența infarctului miocardic perioperator la bărbații supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. *Ann Intern Med.* 1993;118:504-510.
19. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Efectul atenololului asupra mortalității și morbidității cardiovasculare după intervenția chirurgicală noncardiac. Studiu multicentric al grupului de cercetare ischemie perioperatorie. *N Engl J Med.* 1996;335:1713-1720.
20. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. Efectul bisoprololului asupra mortalității perioperatorii și a infarctului miocardic la pacienții cu risc crescut supuși intervenției chirurgicale vasculare. *N Engl J Med.* 1999;341:1789-1794.
21. Goldman L, Caldera DL. Riscuri de anestezie generală și operație electivă la pacientul hipertensiv. *Anestezie.* 1979;50:285-292.
22. Rose DK, Cohen MM, DeBoer DP. Evenimente cardiovasculare în unitatea de îngrijire postanestezie: contribuția factorilor de risc. *Anestezie.* 1996;84:772-781.
23. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Efectul beta-blocadei perioperatorii la pacienții cu diabet zaharat supuși unei intervenții chirurgicale majore non-cardiace: studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo. *BMJ.* 2006;332:1482.
24. Yang H, Raymer K, Butler R și colab. Efectele beta-blocadei perioperatorii: rezultatele studiului Metoprolol după chirurgie vasculară (MaVS), un studiu controlat randomizat. *Am Heart J.* 2006;152:983-990.
25. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S și colab. Efectele succinatului de metoprolol cu eliberare prelungită la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace (trial POISE): un studiu controlat randomizat. *Lancet.* 2008;371:1839-1847.
26. Casadei B, Abuzeid H. Există o justificare puternică pentru amânarea intervenției chirurgicale elective la pacienții cu hipertensiune arterială slab controlată? *J Hipertens.* 2005;23:19-22.
27. Fleisher LA. Evaluarea preoperatorie a pacientului cu hipertensiune arterială. *JAMA.* 2002;287: 2043-2046.
28. Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Hipertensiune arterială, boală hipertensivă cardiacă și risc cardiac perioperator. *Fr. J Anaesth.* 2004;92:570-583.
29. Keating GM. Clevidipina: o revizuire a utilizării sale pentru gestionarea tensiunii arteriale în mediile perioperatorii și de terapie intensivă. *Droguri.* 2014;74:1947-1960.
30. Wijeysundera DN, Beattie WS. Blocante ale canalelor de calciu pentru reducerea morbidității cardiace după o intervenție chirurgicală noncardică: o meta-analiză. *Anesth Analg.* 2003;97:634-641.
31. Wijeysundera DN, Bender JS, Beattie WS. Agoniști alfa-2 adrenergici pentru prevenirea complicațiilor cardiace în rândul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004126.
32. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidina la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace. *N Engl J Med.* 2014;17:1504-1513.
33. Garg AX, Kurz A, Sessler DI, et al. Aspirina și clonidina perioperatorii și riscul de leziune renală acută: un studiu clinic randomizat. *JAMA.* 2014;312:2254-2264.
34. Zangrillo A, Biondi-Zoccai GG, Frati E, et al. Fenoldopam și insuficiența renală acută în chirurgia cardiacă: o meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:407-413.
35. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, et al. Efectul fenoldopamului asupra utilizării terapiei de substituție renală în rândul pacienților cu leziuni renale acute după o intervenție chirurgicală cardiacă: un studiu clinic randomizat. *JAMA.* 2014;312:2244-2253.
36. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam: un agonist selectiv al receptorilor de dopamină periferic pentru tratamentul hipertensiunii arteriale severe. *N Engl J Med.* 2001;345:1548-1557.
37. Wijeysundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C și colab. Beta-blocadă perioperatorie în chirurgia non-cardiacă: o revizuire sistematică pentru ghidul ACC/AHA din 2014 privind evaluarea și managementul cardiovascular perioperator al pacienților supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulație.* 2014;130:2246-2264.
38. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA axat actualizarea asupra blocadei beta perioperative încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea perioperatorie a sistemului cardiovascular și îngrijirea chirurgiei noncardiace: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association privind ghidurile de practică. *Circulație.* 2009;120:e169-e276.
39. Coriat P, Richer C, Douraki T, et al. Influența inhibării cronice a enzimei de conversie a angiotensinei asupra inducției anestezice. *Anestezie* . 1994;81:299-307.
40. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Ar trebui întrerupti antagoniștii angiotensinei II înainte de operație? *Anesth Analg.* 2001;92:26-30.
41. Pickering TG și Subcomitetul de educație profesională și publică a Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru cercetarea tensiunii arteriale ridicate. Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale experimentale: partea 1: măsurarea tensiunii arteriale la oameni: o declarație pentru profesioniști de la Subcomitetul de educație profesională și publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale. *Hipertensiune arterială.* 2001;45:142-161.

45 Aorta și boala arterială periferică în hipertensiune arterială



Luke J. Laffin, Akiko Tanaka, Ross Milner și Takeyoshi Ota

Bolile aortice și arteriale periferice pot coexista la pacienții cu hipertensiune arterială. Deși aortopatiile și boala arterială periferică pot fi observate izolat, de cele mai multe ori ele se prezintă la pacienții cu multipli factori de risc cardiovascular , hipertensiunea arterială fiind principala dintre aceștia. Următoarele abordează epidemiologia și istoria naturală a bolii arteriale aortice și periferice, cu un accent special pe contribuția tensiunii arteriale la progresia bolii și mortalitate. Având o gamă largă de opțiuni farmacologice disponibile pentru tratarea hipertensiunii arteriale primare, s-a abordat ulterior problema care sunt agenții antihipertensivi cei mai potriviți și studiati pentru a trata pacienții cu boală arterială aortică și periferică.

BOALA AORTICĂ ÎN HIPERTENSIUNEA

Patologiile aortice reprezintă un spectru larg de procese ale bolii și traversează mai multe subspecialități medicale și chirurgicale. Boala aortică se poate prezenta brusc și catastrofal sau poate fi găsită întâmplător pe studii imagistice care nu au legătură. Deși multe afecțiuni infecțioase, inflamatorii și genetice pot contribui la procesele bolii găsite în aortă, controlul adecvat al tensiunii arteriale reprezintă un pilon în prevenirea progresiei bolii. Următoarele se concentrează asupra bolii aortei toracice, cu unele discuții despre boala anevrismală a aortei abdominale în cadrul hipertensiunii arteriale.

Boala aortică toracică

Termenul de boală aortică toracică (TAD) cuprinde o gamă variată de procese ale bolii, care variază de la amenințarea vieții la prezentare, la descoperite întâmplător și asimptomatice. O revizuire cuprinzătoare a tuturor aspectelor managementului TAD este abordată în liniile directoare publicate în 2010. [1] Hipertensiunea arterială joacă un rol semnificativ în dezvoltarea TAD în combinație cu mulți alți factori de risc, inclusiv vârsta, ateroscleroza, fumatul și factorii genetici și congenitali.

Aorta toracică normală adultă este compusă din trei straturi (intima, medie și adventiția) și patru porțiuni primare, inclusiv rădăcina aortică, aorta ascendentă, arcul aortic și aorta descendentă (Fig. 45.1). Intervalele de dimensiuni normale au fost publicate pe baza datelor ecocardiografice bidimensionale și a tomografiei computerizate, luând în considerare factori precum vârsta, sexul și dimensiunea corpului unui individ. [2] Aceste tabele ajută clinicianul în identificarea pacienților cu anevrisme sau a celor cu risc de formare a anevrismului, dar nu țin cont neapărat de anumite anomalii genetice și caracteristici tisulare care pun pacienții cu risc pentru procese de boală, cum ar fi secția . Procesele bolii histopatologice majore care afectează aorta toracică includ ateroscleroza, boala inflamatorie și vasculitele, precum și disecția și -formarea anevrismului.

Condițiile genetice, inflamatorii și congenitale sunt asociate cu TAD și cresc riscul de anevrism, disecție și ruptură. Sindroamele genetice puternic asociate cu TAD sub formă de anevrisme și disecții includ Marfan,

Loeys-Dietz, sindroame Ehlers-Danlos vasculare și Turner. Alte afecțiuni cardiovasculare care expun indivizii la risc de disecție și formare de anevrism includ indivizii cu valvă aortică bicuspidă și/sau coarctație aortică.

Sindroame aortice acute (de exemplu, disecție aortică)

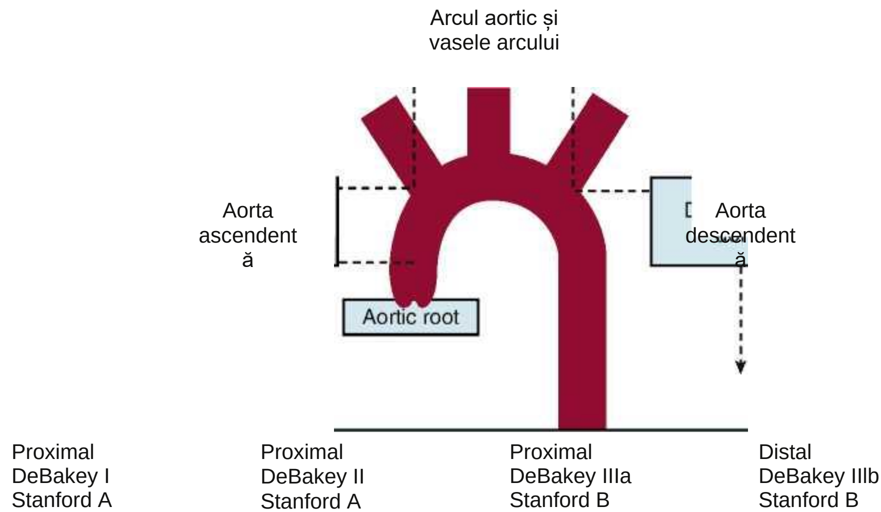
Procesele de boală clasificate ca sindroame aortice acute (SAA) includ, cel mai frecvent, disecția aortică (AoD) și hematomul intramural (IMH) mai puțin frecvent întâlnit și ulcerul aterosclerotic penetrant (PAU). Ele reprezintă afecțiuni aortice emergente interconectate, cu caracteristici clinice similare și de multe ori sunt dificil de tratat în mod eficient. IMH și PAU pot fi considerate variante sau precursori ai AoD, iar datele privind managementul tensiunii arteriale la acești pacienți sunt similare cu pacienții cu AoD. Boala traumatică a aortei (de exemplu, perturbarea aortică) poate fi, de asemenea, clasificată ca AAS, dar depășește domeniul de aplicare al acestui capitol.

Disecția aortică

Incidența AoD este dificil de definit, având în vedere că disecțiile pot fi rapid fatale și sunt frecvent ratate la prezentarea inițială. Când pacienții mor înainte de a ajunge la spital sau la scurt timp după ce se prezintă la spital, decesul poate fi atribuit în mod eronat unei alte cauze mai frecvente, cum ar fi infarctul miocardic (IM) sau moartea subită cardiacă. Un studiu prospectiv recent bazat pe populație arată că incidența AoD este de 6 cazuri la 100.000 de ani persoane, o creștere semnificativă față de estimările anterioare. [3] Riscul de disecție aortică crește odată cu vârsta, iar sexul masculin este un factor de risc. [4]

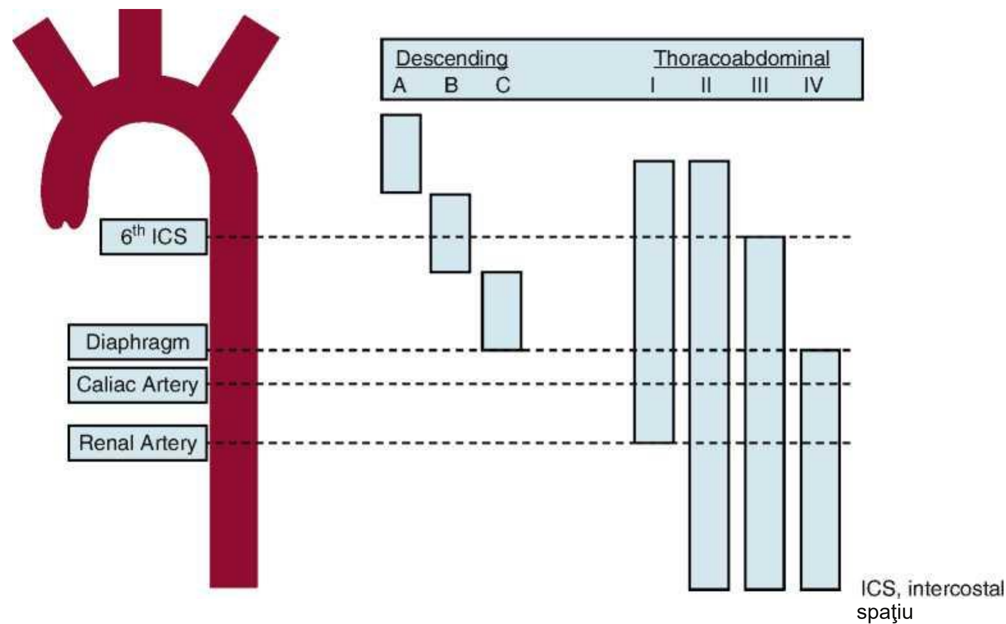
Clasificarea disecțiilor de aortă se bazează pe două sisteme majore, schema de clasificare Stanford și DeBakey. Sistemul Stanford este utilizat pe scară largă în practica clinică. Disecțiile Stanford de tip A implică aorta ascendentă cu sau fără arcul aortic sau aorta descendentă. Disecțiile de tip B implică aorta descendentă fără nicio implicare a aortei ascendente (fig. 45.2) . Disecțiile care implică aorta ascendentă și vasele arcului aortic prezintă cel mai mare risc de complicații, inclusiv accident vascular cerebral. Aceste disecții de tip A sunt cel mai bine tratate cu management chirurgical de urgență. Un factor cheie în managementul disecțiilor de tip B este determinarea prezenței -complicațiilor. Complicațiile sunt definite ca perfuzie inadecvată a organelor sau membrelor, disecția progresivă, recoltarea de sânge extra-aortic (ruptură iminentă), durere intratabilă sau hipertensiune arterială necontrolată. Supraviețuirea pe termen scurt (3 ani) pare să nu fie afectată de tratamentul endovascular în disecțiile acute *necomplicate de* tip B, în comparație cu managementul medical, așa cum a demonstrat studiul INSTEAD. [5] Cu toate acestea, studiul INSTEAD XL a demonstrat că tratamentul endovascular în plus față de terapia medicală optimă este asociat cu o supraviețuire îmbunătățită de 5 ani specifică aortei și cu întârzierea progresiei bolii. [6]

Pe de altă parte, disecțiile complicate de tip B pot beneficia de intervenția endovasculară, așa cum este descris în Studiul pentru tratamentul disecției aortice complicate de tip B folosind studiul de reparare endoluminală (STABLE), un studiu prospectiv, multicentric care evaluează siguranța și eficacitatea unui



(Se extinde sub diafragmă)

SMOCHIN. 45.1 Anatomie aortică (cu Clasificarea Disecției Stanford versus Debakey).



Anevrism descendent Clasificare Crawford : A implică a treia *proximală* a aortei descendente B implică a treia *mijlocie* a aortei descendente C implică a treia *distală* a aortei descendente

Anevrisme toracoabdominale conform clasificării Crawford :

Tipul I se extinde de sub artera subclavie până deasupra arterelor celiace/cupramesenterice/renale
Tipul II se extinde sub artera subclavie până deasupra bifurcației iliace
Tipul III se extinde de la al 6 -lea ICS până deasupra bifurcării iliace
Tipul IV se extinde de la al 12 -lea ICS până deasupra bifurcării iliace

SMOCHIN. 45.2 Clasificare descendentă a anevrismului.

Sistem endovascular specific patologiei (grefă stent proximală și stent metalic gol distal) pentru tratamentul disecției aortice complicate de tip B. [7] Demonstrează că repararea endovasculă a disecțiilor complicate de tip B cu utilizarea unui construct compozit are ca rezultat rezultate clinice timpurii și remodelare aortică. De remarcat, pacienții tratați acut pot fi predispuși la creșterea aortică și pot necesita o observare atentă. Urmărirea pacientului este încă în curs.

Identificarea în timp util a perturbării intimale, a locației disecției și a vaselor implicate este crucială pentru prognostic, precum și pentru deciziile de management (chirurgical deschis, medical și/sau endovascular). În mod clasic, disecția aortică a fost clasificată în mod temporal pe baza timpului de debut al simptomelor, disecția aortică acută definită ca diagnostic la mai puțin de 14 zile de la debutul simptomelor și cronică definită ca diagnostic mai mare de 14 zile de la debutul simptomelor. Având în vedere progresele în îngrijirea pacienților cu AoD, lucrările recente propun o categorizare mai nuanțată (hiperacută [debut simptom la 24 de ore], acută [2 până la 7 zile], subacută [8 până la 30 de zile] și cronică [>30 de zile]) bazată pe curbele de supraviețuire Kaplan-Meier dezvoltate cu ajutorul Registrului Internațional de Dissecție Aortic of A Sortium evaluează managementul actual și rezultatele disecției aortice acute care implică 30 de centre mari de referință din 11 țări), deși acest lucru nu a fost încă adoptat oficial în ghiduri. [1,8]

Creșterea stresului peretelui aortic și condițiile care încurajează - degenerescența medială aortică în vârstă cresc riscul de disecție . Majoritatea pacienților diagnosticați cu AoD au hipertensiune arterială și prevalența este în creștere. [9] Sindroamele genetice subiacente nu sunt neobișnuite la pacienții cu AoD, în special la pacienții mai tineri. [10] Prezentarea disecției aortice și a complicațiilor sunt variate și numeroase, cu evaluarea, diagnosticarea și tratamentul rapid care au ca rezultat rezultate mult mai bune.

Jumătate dintre pacienții cu disecții de aortă prezintă tensiuni arteriale sistolice crescute (>150 mm Hg) și, alternativ, 20% dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială și/sau șoc. După cum se subliniază în ghidurile cuprinzătoare privind bolile aorticei toracice publicate în 2010, măsurarea precisă a tensiunii arteriale (TA) în momentul disecției poate fi complicată în stabilirea ocluziei legate de disecție a arterelor ramificate, ducând la măsurarea incorect scăzută a TA la membrele afectate. Ca atare, TA ar trebui măsurată în ambele brațe și, adesea, în ambele picioare pentru a determina cea mai mare TA centrală. [1] Presiunea pulsului (PP), la momentul prezentării, poate fi, de asemenea, o valoare prognostică la cei cu disecții de tip A. Anchetatorii IRAD au stabilit recent că pacienții cu AoD de tip A cu PP îngust (<40 mm Hg) aveau mai multe șanse de a avea complicații cardiace, cum ar fi tamponada cardiacă, în timp ce cei cu PP mai mare de 75 mm Hg erau mai predispuși să aibă afectarea aortei abdominale. [11]

Modalitățile imagistice de diagnostic pentru a exclude disecția aortică sunt numeroase. Meta-analizele demonstrează că tomografia computerizată cu contrast (CT), ecocardiografia transesofagiană (TEE) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) oferă toate informații de diagnostic valoroase. Având în vedere că este cea mai ușor disponibilă modalitate de imagistică, CT este adesea modalitatea de imagistică de elecție la pacienții stabili hemodinamic. Cele care sunt instabile sunt mai potrivite pentru TEE.

La diagnosticarea AoD toracică, managementul inițial ar trebui să se concentreze pe scăderea stresului peretelui aortic, prin controlul frecvenței cardiace și a TA, pentru a preveni propagarea lumenului fals care poate duce la complicații ulterioare, inclusiv ruptură și/sau perfuzie incorectă. Discuția simultană pentru managementul definitiv ar trebui întreprinsă și cu colegii chirurgi (indiferent de locația disecției, ascendentă sau descendentă). Beta-blocarea intravenoasă (în absența contraindicațiilor) trebuie administrată pentru a viza o frecvență cardiacă mai mică de 60 de bătăi pe minut. La pacienții cu contraindicație la beta-blocare, nondihidropiridină

blocantele canalelor de calciu trebuie administrate cu scopul de a reduce similar frecvența cardiacă (de exemplu diltiazem sau verapamil). Simultan, cu controlul ritmului cardiac, TAS ar trebui abordată. Dacă TAS al pacientului rămâne peste 110 mm Hg cu administrarea medicamentelor, așa cum sa menționat mai sus, trebuie administrați inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/sau alți vasodilatatori pentru a reduce și mai mult TAS, menținând în același timp perfuzia adecvată a organului terminal. [12] Diagnosticul rapid și managementul inițial al tensiunii arteriale/frecvenței cardiace pentru disecția acută de tip A este cheia pentru tranziția cu succes a managementului la terapia chirurgicală definitivă. La instituția noastră, am dezvoltat un flux de disecție aortică pentru a facilita și generaliza managementul (Fig. 45.3) . Controlul inițial adecvat al frecvenței cardiace este esențial înainte de inițierea terapiei cu vasodilatatoare, deoarece tahicardia reflexă indusă de vasodilatatoare poate crește stresul peretelui aortic și poate înrăutăți disecția existentă . În mod similar, administrarea cu prudență de beta-blocante la acei pacienți cu insuficiență aortică este justificată, având în vedere necesitatea corespunzătoare a unei tahicardii compensatorii pentru a menține debitul cardiac.

Alegerea beta-blocantelor nu este crucială, atâta timp cât se atinge ritmul cardiac dorit și scăderea tensiunii arteriale. Cu toate acestea, labetalolul intravenos poate fi cea mai bună alegere inițială, având în vedere că este atât un receptor alfa, cât și un antagonist al receptorului beta. Teoretic, pe lângă scăderea efectivă a frecvenței cardiace, oferă, de asemenea, mai multă scădere a tensiunii arteriale decât beta-blocantele care nu au proprietăți suplimentare de alfa-blocare, - eliminând potențial nevoia de mai multe vasodilatatoare antihipertensive. Acesta nu este un factor nesemnificativ, având în vedere că de multe ori este dificil să se reducă TA la niveluri aprobate și în cele din urmă pot fi necesari mai mulți agenți antihipertensivi. [13] În plus față de beta-blocante, alți agenți stabiliți pentru controlul TA în acest timp critic includ nicardicina intravenoasă , nitroglicerina, fenoldopam, printre altele, în timp ce nitroprusiatul de sodiu ar trebui considerat o contraindicație în cadrul disecției de tip acut ca urmare a unui efect agravant al ischemiei spinale. [14] O intervenție cheie suplimentară după diagnosticul disecției aortice este controlul adecvat al durerii . Activarea simpatică în cazul durerii necontrolate poate agrava tahicardia pacientului, poate crește TA și va fi dificil de tratat.

Deloc surprinzător, anchetatorii IRAD au demonstrat că disecțiile de tip B necomplicate cu durere și hipertensiune arterială controlate corespunzător au o mortalitate în spital mai mică decât acei pacienți cu hipertensiune arterială și/sau durere necontrolată. [15] Interesant este că baza pentru nevoia larg acceptată de control intensiv al PAS (mai puțin de 120 mm Hg) în disecția acută de aortă este dovezi de serie de cazuri vechi de zeci de ani și, deși recomandarea este clasa I, este nivelul de evidență C. Acest lucru sugerează că este necesară investigarea suplimentară a obiectivelor TA în tratamentul medical acut al disecției de aortă. [16]

După stabilizarea inițială cu antihipertensive intravenoase și, în anumite cazuri, management chirurgical (deschis sau endovascular) în funcție de localizarea și complexitatea disecției, majoritatea pacienților vor necesita tratament antihipertensiv pe termen lung. Acesta ar trebui să includă un beta-blocant plus clase suplimentare de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, așa cum este detaliat mai târziu.

Gestionarea pe termen lung a tensiunii arteriale după repararea disecțiilor de tip A

Mortalitatea în spital pentru disecțiile de tip A a scăzut de la 31% la 22% în ultimii 17 ani în registrul IRAD. [17] Interesant, mai multe date contemporane cu un singur centru mare reflectă o rată mai scăzută a mortalității în spital, mai aproape de 10%. [18-20] Ca atare, strategiile de management pe termen lung pentru acești pacienți sunt cruciale pentru a preveni evenimentele și complicațiile viitoare. Datele cu privire la supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu disecții reparate de tip A nu sunt solide, deși investigatorii IRAD raportează o supraviețuire relativ mare la 3 ani în rândul pacienților.

SUSPICIOSE PENTRU DISECȚIA AORTICĂ

SIMPTOME
• Durere severă în piept, spate sau abdominală – adesea bruscă la debut ȘI/SAU ruperea, ruperea, calitatea înjunghierii ȘI/SAU migratoare
• Hipertensiune arterială severă necontrolată
• Sincopă/pierderea conștienței/schimbarea stării mentale
• Slăbiciune, dificultăți de mers, vorbire greșită sau schimbare/pierderea vederii
• Senzație de moarte iminentă

FACTORI DE RISC
• Anevrism de aortă cunoscut
• Chirurgie cardiacă anterioară
• Manipulare recentă a aortei (chirurgicală sau pe bază de cateter)
• Istoric familial de disecție aortică, anevrisme de aortă și/sau moarte subită, inclusiv atac de cord masiv
• Sindromul Marfan, sindromul Loeys-Dietz, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Turner sau altă boală a țesutului conjunctiv

CONSTATĂRI FIZICE
• Deficit de puls la braț sau picior
• tahicardie
• Suflu sau insuficiență aortică (nou)
• Diferența SBP >20 mm Hg în brațul/piciorul drept față de brațul/piciorul stâng
• Durere la nivelul membrelor sau pierderea senzației

DIAGNOSTIC
• EKG cu 12 derivații
• Lucrări de laborator: panou metabolic de bază, INR, CBC cu trombocite, lactat, D-dimer
• Protocol de scanare CT: CT torace/abdomen/pelvis cu și fără contrast STAT Etichetați „STAT Disecție aortică" și trimiteți filme cu pacientul.

DIAGNOSTICĂ DISECȚIE AORTICĂ ACUȚĂ SAU NU POATE EXCLUDE DISECȚIA AORTICĂ

PRIMA LINIE: BLOCANTE BETA

Începeți imediat agenți IV pentru a controla tensiunea arterială (țintă TAS <110 mm Hg)

• Labetolol: 20 mg bolus IV urmat de bolus incremental repetat sau 5–20 mg la fiecare 10 minute prn; poate începe IV continuu la 1-2 mg/min.

SAU

• Esmolol: 500 mcg/kg doză de încărcare IV timp de 1 minut; urmată de o perfuzie continuă de 25-50 mcg/kg/min; crește la fiecare 4 minute cu 25 mcg/kg/min până la o rată maximă de perfuzie de 300 mcg/kg/min

SAU

• Metoprolol: 5 mg IV timp de 5 minute. Repetați de 2 ori dacă este necesar. Titrați pentru HR <60

A DOUA LINIE, SAU DACĂ BLOCAREA BETA ESTE CONTRAINDICATĂ

• Nicardipină IV începe perfuzia 5 mg/oră, crescând 2,5 mg/oră la fiecare 5 minute până la maximum 30 mg/oră

LINIA A TREIA

• Nitroglicerina
• Începeți cu 5 mcg/min perfuzie continuă
• Creșteți cu 5 mcg/min la fiecare 5 minute până la 20 mcg/min, apoi 10 mcg/min la fiecare 5 minute până la maxim 200 mcg/min

PENTRU ȘOC SAU HIPOTENSIUNE

• Bolus de lichid FIV (NaCl 0,9% IV 500 mL) repetați PRN
• Dacă hipotensiunea continuă, începeți administrarea intravenoasă de agent vasopresor (de exemplu norepinefrină 0,05 mcg/kg/min) și/sau agent inotrop (de exemplu, dopamină 5 mcg/kg/min) titirea cu PAS țintă 80–110 mm Hg

• Așezați pe monitorul cardiac
• Așezați 2 periferice cu orificiu mare IV
• Canulă nazală cu oxigen
• Controlul durerii: sulfat de morprină 2-4 mg IV împingeți la fiecare 10 minute după cum este necesar

PREGĂTIȚI-VĂ PENTRU TRANSFER

TRANSFER DIN EXTERIOR LISTA DE VERIFICARE
• Toate EKG-urile
• Medic transferator H&P
• Rezultate de laborator
• Filme CT pe disc

TRANSFER LA:
• Sala de operație pentru intervenții chirurgicale de urgență
• Unitate de terapie intensivă pentru management medical

SMOCHIN. 45.3 Algoritm de gestionare imediată a disecției aortice.

care au supraviețuit reparației operative a disecției lor. [21] Studiul caracteristicilor pacientului care influențează supraviețuirea se concentrează în primul rând pe caracteristicile preoperatorii și intraoperatorii, cum ar fi comorbiditățile pacientului și tipul de reparație ales . Cu toate acestea, o revizuire retrospectivă recentă a - caracteristicilor pacientului care influențează rezultatele pe termen lung după repararea disecției de tip A, evidențiază importanța controlului tensiunii arteriale și a alegerii medicamentelor antihipertensive, chiar și după repararea chirurgicală.

Printre pacienții care au supraviețuit reparației chirurgicale, patru factori principali, sexul masculin, sindromul Marfan, TAS crescută și absența terapiei cu beta-blocante au influențat semnificativ necesitatea reintervenției. [22] În plus, la o urmărire de 10 ani, dintre acei pacienți care au menținut o TAS mai mică de 120 mm Hg, doar 8% au necesitat reoperație, comparativ cu 26% la pacienții cu TAS.
între 120 și 140 mm Hg, și 51% la cei cu PAS mai mare de 140 mm Hg. În mod similar, pacienții care au luat beta-blocante la 10 ani după reparație au avut o libertate de 86% față de reoperație, comparativ cu 57% pentru cei care nu au luat beta-blocante. Anchetatorii IRAD demonstrează efecte benefice similare ale blocadei beta la supraviețuitorii AoD de tip A, deși pe o perioadă mai scurtă de urmărire (mai puțin de 5 ani). [23] Deși datele sunt retrospective și includ cifre relativ scăzute, mecanismul patofiziologic este solid. Beta-blocantele și controlul strict al TA, diminuează stresul asupra aortei deja bolnave, cu o scădere concomitentă a dP/dT (impuls), ducând la mai puține leziuni aortice în timp. Este necesar un studiu prospectiv pe termen lung, dar este foarte rezonabil să se urmărească un control strict al TA la acest subgrup de pacienți, cu terapia beta-blocante ca agent de primă linie.

Disecții de tip B pentru managementul tensiunii arteriale pe termen lung

Recent, paradigmele de management ale disecțiilor de tip B s-au schimbat pe baza utilizării reparației aortice endovasculare toracice (TEVAR) în disecțiile complicate și unele sugestii că chiar și pacienții necomplicați cu risc scăzut pot demonstra beneficii pe termen lung din repararea endovasculară preemptivă sau precoce. [24] Indiferent de managementul intervențional, controlul TA rămâne un semn distinctiv al managementului imediat și pe termen lung al AoD de tip B.

Similar cu disecțiile de tip A, nu există date la nivel înalt de dovezi cu privire la obiectivele specifice ale TA la pacienții cu antecedente de AoD de tip B. Ghidurile actuale recomandă controlul TA similar cu cel al populației generale [1] ; cu toate acestea, acest lucru se poate schimba în urma rezultatelor studiului SPRINT BP care a demonstrat o supraviețuire crescută cu obiective de BP mai intense în populația generală. [25] În prezent, beta-blocantele sunt recomandate la toți pacienții cu AoD de tip B, pe baza datelor la pacienții cu sindrom Marfan, că beta-blocantele atenuează expansiunea anevrismală . O revizuire sistematică recentă a încercat să stabilească eficacitatea beta-blocantelor față de alte antihipertensive la această populație de pacienți. Din păcate, niciun studiu de control randomizat (RCT) nu compară beta-blocarea de primă linie cu alte medicamente antihipertensive de primă linie în tratamentul AoD cronică de tip B. Autorii concluzionează că nu se știe dacă beta-blocantele ca terapie de primă linie sunt adecvate și că sunt necesare viitoare studii randomizate controlate. [26]

Cu toate acestea, există câteva date nerandomizate care ajută la ghidarea luării deciziilor clinice. Un studiu pe 71 de pacienți cu disecție de tip B care au supraviețuit până la externarea din spital, cu aproximativ 4 ani de urmărire, sugerează un beneficiu al blocării beta. Din cei 50 de pacienți tratați cronic cu beta-blocante , 10 au necesitat intervenții chirurgicale pentru disecția aortică. Acest lucru este în contrast cu 9 din 20 de pacienți netratați cu beta-blocante care au necesitat intervenții chirurgicale pentru disecția aortică. [27] Comparativ cu aceste date este un studiu din 2008, al pacienților cu AoD de tip B tratați medical cu o medie de 2,5 ani de urmărire. Analiza multivariată nu a demonstrat o reducere a evenimentelor aortice pe termen lung cu administrarea de beta-blocante, dar a observat un beneficiu la acei pacienți cărora li s-a prescris inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. În mod similar, datele din urmărirea de 5 ani IRAD nu demonstrează beneficiul pe termen lung al beta-blocantei asupra supraviețuirii la pacienții cu disecții de tip B. În mod interesant, această analiză multivariată a constatat că utilizarea blocanților canalelor de calciu a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită. [23]

Disecția aortică nu este un obiectiv comun (primar sau secundar) în studiile cardiovasculare mari (CV), inclusiv în cele care urmăresc terapia antihipertensivă. Luate în ansamblu, datele cu privire la managementul TA pe termen lung în disecțiile de tip B sunt în cel mai bun caz limitate și nicio clasă specifică de antihipertensive nu - demonstrează superioritate în afară de pacienții cu sindrom Marfan.

Recomandări privind activitatea fizică și stilul de viață după disecția aortică

Restricțiile privind stilul de viață și activitatea fizică sunt rezonabile la pacienții cu antecedente de boală aortică toracică, chiar și la cei cu AoD reparată, ca urmare a efectului lor asupra TA și stresului aortic. Exercițiile aerobice ar trebui încurajate la acești pacienți, deoarece sunt benefice pentru sănătatea și bunăstarea generală a sistemului cardiovascular. Cu toate acestea, creșterile bruște ale dP/dt și ale tensiunii arteriale asociate cu anumite stres sau stres fizic, în special exercițiul izometric, pot declanșa AoD sau ruptura anevrismelor. Ghidurile recomandă sfătuirea pacienților să se abțină de la activități precum ridicarea greutăților și sporturile care pot duce la stres toracic și traume sau implică mișcare de rotație în timp ce se eforteaza sau țin respirația (manevă Valsalva). În mod similar, creșterea bruscă a stresului aortic și a presiunii arteriale sistemice produse de activități precum ridicarea cutiilor și mutarea mobilierului ar trebui să excludă ocupațiile pacienților cu antecedente de TAD.

CASETA 45.1 Afecțiuni asociate cu aorta toracică
Anevrisme și disecții

Inflamator
- Arterita Takayasu
- Arterita cu celule gigantice
- boala Behçet
- Spondilita anchilozantă (spondilartropatii)
- Anevrisme infecțioase de aortă toracică
- Sifilis

Congenital
- Valva aortică bicuspidiană
- Artera subclavia dreapta/stânga aberantă
- Coarctația aortei
- Arcul aortic drept, arcul aortic dublu

Genetic
- sindromul Marfan
- Sindromul Loeys-Dietz (TGF- β Sindroame de boală aortică toracică)
- Sindromul Ehlers-Danlos vascular
- Sindromul Turner
- Anevrism și disecție de aortă toracică familială (ACTA 2, MYH11, TGFBR1, FBN1)

traume
- Accident de autovehicul
- Procedura cu cateter
- Chirurgie pe cord deschis/aortă/vasculară

Anevrisme aortice toracice

Boala degenerativă are ca rezultat dilatarea aortei, ducând la formarea anevrismului de aortă toracică (TAA). Incidența TAA este în creștere (în prezent este de 10,4 cazuri la 100.000 de persoane ani) și este influențată de factori de risc similari celor pentru ateroscleroză, inclusiv vârsta, fumatul, hipertensiunea arterială , antecedentele familiale de boală anevrismatică și hipercolesterolemia. [28] Afecțiunile inflamatorii, genetice și anumite afecțiuni congenitale influențează și cresc riscul de formare sau disecție a anevrismului (vezi Caseta 45.1) . Adesea, pacienții sunt asimptomatici la momentul diagnosticului, iar anevrismul este găsit din cauza imagisticii toracice care nu au legătură, cum ar fi radiografia toracică sau CT. Cu toate acestea, pacienții pot prezenta simptome legate de mărirea anatomică a anevrismului, inclusiv comprimarea structurilor înconjurătoare.

Definiția unui anevrism adevărat este o dilatare segmentară, cu grosimea completă, a unui vas de sânge având o creștere de cel puțin 50% în diametru în comparație cu diametrul normal așteptat. [1] În cazul aortei, anevrismele adevărate implică toate cele trei straturi (intima, media și adventiția). Similar cu AoD, TAA pot afecta diferite segmente ale aortei (Fig. 45.1) . Majoritatea anevrismelor TAA afectează aorta ascendentă (60%), urmată de descendentă, cu doar aproximativ 10% implicând arcul aortic, [29] deși există o variație în funcție de rasă și regiuni. Anevrismele de aortă toracică descendentă au un sistem unic de clasificare care permite informații mai detaliate cu privire la gradul de afectare a aortei (Fig. 45.2) .

Istoria naturală a tuturor anevrismelor de aortă este o mărire lentă, dar progresivă, cu risc crescut de ruptură sau disecție aortică pe măsură ce dimensiunea crește. Ratele de creștere/expansiune variază în funcție de localizarea anevrismului, patogeneză și dimensiune. Având în vedere natura progresivă a acestui proces de boală, supravegherea și screening-ul regulat sunt recomandate în anumite populații cu risc ridicat , cu imagistica mai frecventă recomandată pe măsură ce dimensiunea anevrismului crește și repararea operativă recomandată la praguri specifice. În plus, se recomandă

controlul factorilor de risc pentru creșterea ulterioară a anevrismului, inclusiv

managementul agresiv al TA și al colesterolului, precum și renunțarea la fumat. [1]

Au fost întreprinse mai multe studii în încercarea de a limita sau opri progresia creșterii anevrismului aortei toracice prin terapie medicală la pacienții cu boală asimptomatică, care nu au indicație pentru intervenție chirurgicală (adică, anevrismul nu se extinde rapid și nici nu a atins pragul de dimensiune pentru intervenția chirurgicală). Cel mai semnificativ studiu, care demonstrează o încetinire a dilatației aortei, a fost efectuat la pacienții cu sindrom Marfan, care prezintă un risc foarte mare de dilatare aortică și formare de anevrism. Șaptezeci de pacienți au fost randomizați să primească propranolol, comparativ cu nicio beta-blocare, într-un studiu deschis cu 10 ani de urmărire. Rata de dilatare a aortei a fost cu 73% mai mică în grupul cu propranolol, în comparație cu grupul de control. [30]

Similar cu beta-blocarea în AoD, se crede că mecanismul este o scădere a dP/dt din ventricul stâng și a stresului de forfecare. Deși acest beneficiu de beta-blocare nu a fost demonstrat în mod specific la pacienții care nu suferă de sindromul Marfan, baza fiziologică validă a condus la un consens general pentru ca terapia medicală a TAA să includă beta-blocarea ca terapie de primă linie.

Studii suplimentare ale pacienților cu Marfan au abordat rolul blocării sistemului renină-angiotensină și au încercat să determine dacă acest lucru ar putea reduce și rata expansiunii anevrismului. Un mic studiu inițial pe 17 pacienți adulți a demonstrat când perindoprilul este adăugat la terapia cu beta-blocante rigiditatea peretelui aortic și rigiditatea rădăcinii aortice au scăzut. [31] Ulterior, un studiu mai amplu, deschis, randomizat, al tratamentului cu losartan versus placebo la 233 de pacienți adulți cu sindrom Marfan a demonstrat o rată semnificativ scăzută de dilatare a rădăcinii aortice la cei tratați cu losartan. Peste 70% dintre pacienții înscriși în acest studiu luau și beta-blocante. [32] Cea mai recentă lucrare de evaluare a rolului terapiei medicale în scăderea dilatării rădăcinii aortice/progresiei anevrismului a fost publicată în 2014. Un total de 608 subiecți adulți și copii au fost alocați tratamentului cu losartan sau atenolol. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă în rata de dilatare a rădăcinii aortice între cele două grupuri de tratament pe o perioadă de 3 ani. De asemenea , ratele de intervenție chirurgicală a rădăcinii aortice, disecție aortică, deces și un compus din aceste evenimente nu au diferit semnificativ între cele două grupuri de tratament. [33]

Din nou, gradul de scădere a TA la pacienții cu TAA nu este bine stabilit. Poate fi rezonabil să se urmărească obiective agresive ale TA (<120 mm Hg), în absența altor comorbidități, cum ar fi diabetul zaharat. Folosind date extrapolate de la pacienții cu sindrom Marfan, se recomandă utilizarea beta-blocantelor pentru a încetini progresia TAA, iar utilizarea blocanților receptorilor sinusului angioten este rezonabilă ca terapie de linia a doua la pacienții hipertensivi cu TAA.

Anevrisme aortice abdominale

Anevrismele de aortă abdominală (AAA) sunt cea mai comună formă de anevrism arterial și au reprezentat 151.500 de decese în Statele Unite în 2013. [34] La majoritatea adulților, un diametru al aortei abdominale mai mare de 3,0 cm este definit ca fiind anevristic și apare cel mai frecvent sub arterele renale. Istoria naturală a AAA include creșteri progresive ale dimensiunii, a căror rată variază în funcție de o varietate de factori de risc, inclusiv creșterea vârstei, sexul masculin, fumatul, hipertensiunea arterială și ateroscleroza. Interesant este că diabetul pare să scadă probabilitatea de a dezvolta un AAA. [35]

Desigur, odată cu creșterea dimensiunii anevrismului, riscul de rupere și mortalitatea ulterioară crește. În mod independent, rata de expansiune AAA crește, de asemenea, riscul de rupere. Un studiu din 2015 a evaluat factorii asociați cu o rată mică de expansiune a AAA și a determinat că creșterile presiunii arteriale diastolice au fost legate de ratele de expansiune crescute. [36] Acest lucru este similar cu un studiu din 2014 pe 1,25 milioane de persoane cu vârsta de 30 de ani și peste care nu aveau boli cardiovasculare aterosclerotice.

care au fost urmărite pentru o medie de 5,2 ani. Deși AAA a fost foarte slab asociat cu hipertensiunea sistolică, dintre toate afecțiunile cardiovasculare, AAA a demonstrat cea mai puternică asociere cu tensiunea arterială diastolică (DBP) și presiunea arterială medie. De asemenea, a fost singura afecțiune cardiovasculară studiată care a demonstrat o relație inversă cu creșterea PP (adică, mai puțină dezvoltare AAA cu creșterea PP.) Acest lucru poate reflecta faptul că rigiditatea arterială observată cu creșterea PP este de fapt protectoare împotriva formării anevrismului. [37]

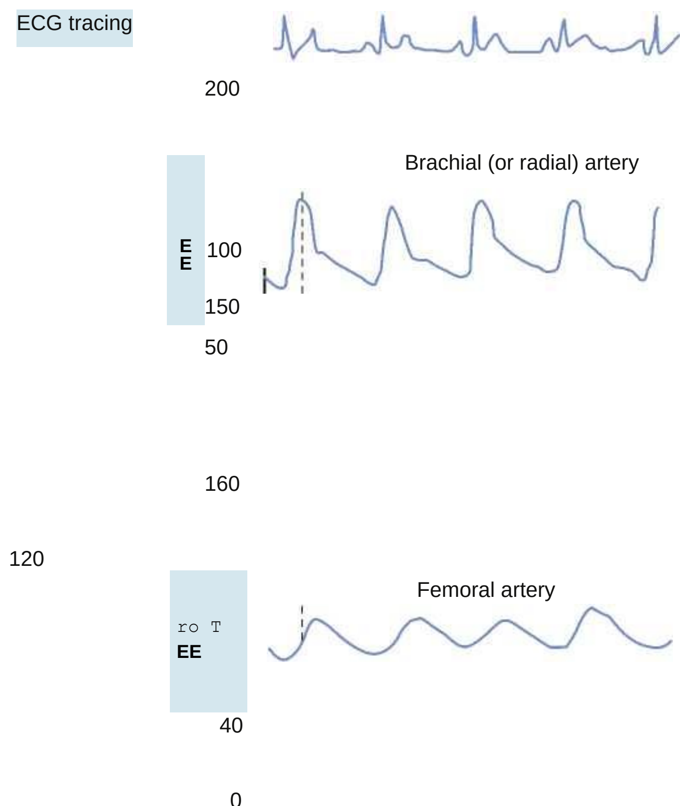
United States Preventive Task Force (USPTF) a elaborat linii directoare pentru screeningul AAA în populația generală, care include recomandarea pentru screeningul cu ultrasunete la bărbații cu antecedente de fumat între 65 și 75 de ani. Screeningul „selectiv din punct de vedere clinic” este recomandat bărbaților cu vârste cuprinse între 65 și 75 de ani care nu au fumat niciodată, dar au factori de risc pentru AAA. Femeile care nu au fumat niciodată nu ar trebui să fie examinate și nu există dovezi suficiente pentru a recomanda screening-ul femeilor care au fumat conform USPTF. [38] Există, de asemenea, recomandări bazate pe studii de control randomizate și o meta-analiză recentă care favorizează repararea operativă electivă (fie ea deschisă sau mai frecvent reparație endovasculară) atunci când dimensiunea anevrismului atinge un diametru mai mare de 5,5 cm. [39] Cu toate acestea, doar o mică parte dintre pacienți, când sunt diagnosticați inițial cu AAA, îndeplinesc criteriile pentru repararea anevrismului. Astfel, înainte ca reparația operatorie să fie indicată, observația și managementul medical sunt elementele de bază ale terapiei.

După cum s-ar putea imagina, terapia medicală include reducerea generală a riscului cardiovascular cu scopul de a încetini creșterea anevrismului și de a optimiza factorii de risc cardiovascular. Renunțarea la fumat este cel mai semnificativ factor de risc modificabil atunci când se încearcă limitarea expansiunii anevrismului. [40] Alți factori de risc modificabili obișnuiți, cum ar fi statinele și terapia antiplacă, au fost studiați în ceea ce privește modificările dimensiunii anevrismului și nu demonstrează o diferență semnificativă.

Tratamentul antihipertensiv în contextul AAA

Desigur, controlul adecvat al tensiunii arteriale reduce riscul cardiovascular general al unui individ, iar acest beneficiu este observat la pacienții cu boală aortică abdominală. Mai multe studii au investigat dacă medicamentele antihipertensive scad ratele de expansiune a anevrismului, dar niciunul nu demonstrează un impact clar asupra dimensiunii AAA. Diureticele nu par să aibă niciun efect asupra ratelor de expansiune. Beta-blocantele sunt printre cele mai studiate și au un beneficiu incert în limitarea expansiunii AAA . Deși studiile pe animale și retrospective au sugerat că beta-blocantele pot limita creșterea AAA, studiile prospective randomizate de control nu demonstrează o diferență semnificativă. Un studiu randomizat controlat cu placebo pe 548 de subiecți privind administrarea de proprano lol pentru a limita extinderea AAA mic (dimensiunea medie de 3,8 cm) nu a demonstrat nicio diferență semnificativă în rata de creștere și a demonstrat toleranță slabă la beta-blocare în grupul de tratament activ. [41] Nu se știe dacă un beta-blocant mai bine tolerat (adică un beta-blocant mai selectiv) poate avea ca rezultat o complianță mai bună a pacientului și un efect benefic.

Blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu blocanți ai receptorilor de angiotensină sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, a fost, de asemenea, studiată în încercările de a reduce creșterea AAA. Datele din aceste studii sunt contradictorii și studiile actuale sunt în desfășurare, după cum se menționează mai jos. Un studiu de cohortă prospectiv din 2010 a sugerat că tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a sinusului angiotenului poate duce de fapt la creșterea anevrismului la pacienții cu AAA mici. [42] Acest lucru este în contrast cu un studiu de control de caz bazat pe populație din 2006 care sugerează contrariul. [43] În mod clar, este nevoie de investigații suplimentare sub forma unor studii de control randomizate. Un studiu actual de fază 2 a fost finalizat, dar nu a fost încă publicat (ClinicalTrials.gov NCT01118520) comparând ratele de expansiune AAA atunci când sunt tratate cu perindopril față de amlodipină față de placebo. Un studiu în stadiul 4 de tratament cu telmisartan versus placebo



SMOCHIN. 45.4 Măsurătorile tensiunii arteriale femurale și brahiale la un pacient cu coarctație aortică. Demonstrează o întârziere a presiunii sistolice de vârf.

(ClinicalTrials.gov NCT01683084) în AAA este, de asemenea, în curs de desfășurare, cu finalizare anticipată la jumătatea anului 2016.

Coarctație aortică

Coarctația aortei este cel mai frecvent descrisă ca o vâslire îngustă a aortei descendente situată vizavi de canalul arterios închis (ligamentum arteriosum), chiar distal de artera subclavie stângă. Din punct de vedere anatomic, există o îndoire ca o creastă a aortei, ceea ce duce la atingerea lumenului aortic. În mod clasic, există și o formă „infantilă" de coarctație aortică, cu îngustarea proximală a unui ductus arteriosum *permeabil* (PDA), care se manifestă la începutul copilăriei sub formă de cianoză și necesită intervenții chirurgicale și/sau pe bază de cateter în perioada neonatală. Luate împreună, coarctația aortei este un defect cardiac congenital care reprezintă aproximativ 5% din toate - malformațiile cardiace congenitale [44] și poate fi văzut ca un defect solitar sau în combinație cu alte anomalii cardiace, cum ar fi o valvă aortică bicuspidă. [45] Rareori, coarctația aortică poate fi dobândită în urma bolii inflamatorii aortei sau a aterosclerozei severe.

Coarctarea aortei fără PDA este o cauză frecvent discutată a hipertensiunii arteriale secundare și este adesea nerecunoscută până la vârsta adultă. Deoarece este adesea nerecunoscut, ghidurile din 2008 pentru managementul adulților cu boli cardiace congenitale de la American Heart Association și American College of Cardiology recomandă screening-ul pentru coarctație atât la copiii hipertensivi, cât și la adulți. Aceasta include palparea simultană a pulsurilor brahiale (sau radiale) și femele orale pentru a evalua sincronizarea și amplitudinea; căutând o întârziere brahio-femurală observată în coarctația aortică semnificativă (Fig. 45.4). În plus, trebuie efectuată măsurarea TA la nivelul extremităților superioare și inferioare. [46] Constatările tipice în coarctația aortei includ TAS crescută la extremitățile superioare, pulsurile femurale diminuate sau întârziate și TA arterială scăzută sau imposibil de obținut la extremitățile inferioare cu posibilă manifestare a simptomelor de insuficiență arterială.

precum claudicatia. Originea arterei subclaviei stângi și severitatea îngustării luminale determină severitatea pulsului și discrepanța TA. Dacă se suspectează la examenul fizic, ecocardiografia bidimensională și Doppler este studiul de confirmare tipic. CT și RMN sunt modalități de imagistică complementare care pot ajuta, de asemenea, la stabilirea diagnosticului.

Managementul coarctației aortice include procedura corectivă inițială și apoi managementul complicațiilor cardio-vasculare pe termen lung. Managementul coarctației critice a sugarilor depășește scopul acestui capitol. Pe baza ghidurilor din 2008 menționate mai sus, indicațiile pentru intervenția la adulți includ un gradient de coarctație vârf-la-vârf mai mare sau egal cu 20 mm Hg sau un gradient mai mic de 20 mm Hg, dar imagistica care demonstrează coarctație semnificativă și dovezi radiologice ale fluxului colateral substanțial. Copiii ar trebui să fie interveniți dacă prezintă insuficiență cardiacă, un gradient de presiune maximă în îngustarea mai mare de 20 mm Hg și/sau demonstrarea radiologică a circulației colaterale . Repararea chirurgicală sau angioplastia percutanată cu balon (cu sau fără plasarea de stent) sunt alegerile generale de tratament. Angioplastia percutanată cu balon și repararea chirurgicală sunt la fel de eficiente în reducerea gradientului timpuriu după intervenție , dar riscul de recoarctație și formarea anevrismului este mai mare la pacienții cu angioplastie cu balon decât la cei care au fost reparați chirurgical. [47] Când se alege intervenția percutanată, angioplastia cu balon cu plasarea ulterioară a stentului este recomandată la pacienții cu greutatea mai mare de 25 kg și apar date că stenturile acoperite au o eficacitate similară cu stenturile metalice goale. [48]

TA scade în general substanțial după intervenția cu succes pentru coarctație, totuși hipertensiunea arterială recurentă este observată în special la pacienții a căror reparare este efectuată mai târziu în viață. [49,50] Niciun studiu specific nu a studiat această populație pentru agenți ideali pentru a controla TA, cu toate acestea, opțiunile rezonabile includ diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină sau blocante ale canalelor de calciu. Dacă există boală anevrismală, beta-blocantele sunt, de asemenea, o opțiune rezonabilă.

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICA ÎN HIPERTENSIUNEA

Pe măsură ce sindromul metabolic, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și ateroscleroza devin tot mai răspândite, boala arterială periferică (PAD) este un factor din ce în ce mai recunoscut la morbiditatea și mortalitatea pacienților. Ceea ce poate începe ca durere la gambe atunci când deambulați pe distanțe mai lungi (claudicație intermitentă), boala arterială periferică poate evolua spre ischemie critică a membrelor, necesitând amputare. Acest spectru larg de boli este cel care face ca recunoașterea și controlul factorilor de risc pentru progresia bolii să fie atât de importante. Hipertensiunea primară coexistentă cu arterială periferică este obișnuită și există o suprapunere semnificativă între medicamentele utilizate pentru a trata simptomele și pentru a opri progresul bolii.

Epidemiologia bolii arterelor periferice

PAD este o boală a arterelor mari din extremitățile inferioare, produsă în principal de sarcina aterosclerotică, care are ca rezultat obstrucția lumenului vascular. Acest proces de boală afectează aproximativ 8,5 milioane de americani cu vârsta peste 40 de ani și este adesea asociat cu limitări funcționale considerabile. [51] PAD poate fi diagnosticat istoric/simptome clinice, folosind metode neinvazive și angiografia directă a arborelui arterial al extremității inferioare. În mod clasic, PAD se prezintă ca claudicație intermitentă (CI), care este definită ca durere cu efort la nivelul gambei. De asemenea, coapsa sau fesa pot fi afectate. Durerea este adesea descrisă ca o durere surdă, crampe sau oboseală și este ameliorată prin odihnă. Cu toate acestea, mai puțin de 50% din

pacienții cu boală ocluzivă semnificativă sunt simptomatici și mulți pacienți simptomatici se prezintă atipic. Doar aproximativ 10% dintre persoanele cu PAD au simptomul distinctiv al CI. [52]

Detectarea PAD subclinica și confirmarea PAD simptomatică poate fi definită de indicele gleznă-brahial (ABI). Pentru a obține această măsurătoare, se adună SBP în glezne și brațe bilaterale. Raportul dintre SBP la fiecare gleznă și cea mai mare SBP din cele două brațe delimitează ABI pentru acel picior. Reducerea fluxului la nivelul extremităților inferioare are ca rezultat o scădere a presiunii sistolice a gleznei, rezultând astfel o scădere a ABI. PAD este definită la acei pacienți cu un ABI mai mic de 0,90 la oricare dintre extremitățile inferioare. ABI mai mari de 1,40 sunt cauzate de arterele periferice rigide, iar dovezile recente sugerează că, în aproape jumătate din cazuri, aceste artere rigide maschează PAD subiacent. [53]

Contribuția hipertensiunii arteriale la boala arterială periferică

Factorii majori modificabili ai bolii cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD) includ fumatul, dislipidemia și hipertensiunea arterială (într-o măsură mai mică, dar totuși semnificativă). Prevalența ASCVD crește odată cu vârsta și bărbații sunt mai frecvent afectați. Alți factori de risc care contribuie includ diabetul zaharat, obezitatea și inactivitatea fizică. Toate acestea joacă probabil un rol în PAD, cu toate acestea, fumatul de țigară și diabetul zaharat sunt probabil cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea PAD. Datele care explorează modul în care hipertensiunea arterială este asociată cu dezvoltarea PAD sunt afectate de modul în care este definită PAD (adică de prevalența IC, ABI anormal sau prin angiografie directă).

Când se definește PAD pe baza prezenței IC, aceasta exclude pacienții asimptomatici și pacienții cu PAD mai puțin severă. Studiile privind relația dintre hipertensiune arterială și IC produc rezultate inconsistente. Anumite studii demonstrează o asociere pozitivă, dar altele nu demonstrează o astfel de relație. Când PAD este definită prin ABI (cea mai comună metodă utilizată în prezent), studiile care utilizează definiția tipică a unui ABI mai mic de 0,9 sau rapoarte mai conservatoare, cum ar fi mai puțin de 0,80, demonstrează în general o asociere cu creșterea TA. Studiul Framingham Offspring a demonstrat o tendință semnificativă de creștere a prevalenței hipertensiunii arteriale cu scăderea ABI. În plus, hipertensiunea arterială a fost asociată cu un risc mai mare de două ori pentru dezvoltarea PAD (ABI < 0,9) atunci când se efectuează analize multivariabile. [54]

În mai multe rapoarte, o asociere cu SBP este mai puternică decât asocierea cu DBP. Studiul de sănătate cardiovasculară a demonstrat o relație inversă foarte semnificativă între valoarea ABI și atât procentul de indivizi care au raportat hipertensiune arterială, cât și TAS măsurată. Când s-au efectuat ajustări pentru vârstă și sex, pe măsură ce ABI a scăzut, prevalența persoanelor care raportează hipertensiune și riscul relativ de a dezvolta hipertensiune a crescut, la fel ca TAS medie. În schimb, DBP nu a diferit cu diferite niveluri de ABI. [55] În plus, o prevalență mai mare a PAS (dar nu a DBP) și a hipertensiunii arteriale a apărut mai des la cei cu PAD (ABI < 0,90) într-o cohortă de aproape 7000 de pacienți. [56] Rezultate similare au fost observate în studiul ATTEST (alteplază versus tenecteplază pentru tromboliza după accident vascular cerebral ischemic). [57]

Studiile care explorează incidența PAD au avantajul ca mai multe măsurători ale TA să fie înregistrate înainte ca un individ să dezvolte un diagnostic de PAD. Studiul multietnic al aterosclerozei a demonstrat că hipertensiunea arterială la momentul inițial, precum și vârsta inițială, prezența diabetului zaharat și nivelurile mai mari de fumat au fost asociate cu progresia de la o valoare normală a ABI la mai puțin de 0,90. [58] Studiul de Sănătate Cardiovasculară a indicat și prezența

Hipertensiunea inițială este un predictor semnificativ pentru dezvoltarea PAD. [59]

Hipertensiunea arterială (HTN) și PAD sunt asociate pozitiv în majoritatea studiilor și, de obicei, demonstrează o asociere mai puternică pentru TAS decât DBP. Dezvoltarea PAD este procesul bolii cardiovasculare cel mai puternic asociat cu extinderea PP. [37] Rezultatele din numărul limitat de studii prospective disponibile sugerează o relație destul de puternică între HTN și PAD. Din păcate, metoda pentru a determina definitiv dacă HTA este un factor cauzal în dezvoltarea PAD este un studiu controlat randomizat. Acest proces nu există. Datele disponibile în prezent nu demonstrează definitiv că HTN cauzează PAD, cu toate acestea, este foarte probabil ca HTN să fie un factor cauzal important în patogeneza PAD.

Tratamentul hipertensiunii arteriale în boala arterială periferică

Tratamentul HTA pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare necesită o atenție atentă la pacienții cu PAD. Acești pacienți prezintă un risc crescut de morbiditate și mortalitate din cauza bolilor cardiovasculare. Din păcate, în comparație cu cei cu ateroscleroză coronariană, persoanele cu PAD, fără dovezi de ateroscleroză coronariană, sunt subtratate pentru factorii de risc de boli cardiovasculare, inclusiv HTA. [60] Atunci când un pacient este diagnosticat cu PAD, trebuie să i se ofere o modificare agresivă a factorilor de risc, inclusiv măsuri precum renunțarea la fumat, programe de exerciții fizice, consiliere alimentară și scădere în greutate. De asemenea, trebuie furnizate terapii pentru hiperidemie și terapii antiplachetare, după cum este indicat.

Rezultatele bolilor cardiovasculare sistemice răspund favorabil la gestionarea acestor factori de risc la pacienții cu PAD. [61] Progresia PAD este, de asemenea, afectată de SBP. Un studiu publicat în 1991 a urmărit prospectiv progresia PAD la diabetici, așa cum este definită de rata de modificare a ABI după exercițiu, pe o perioadă de 4 ani. De asemenea, a măsurat apariția evenimentelor clinice, cum ar fi operațiile PAD. În urma analizei multivariabile, SBP a fost independent și semnificativ predictiv al progresiei PAD. [62] Astfel, tratamentul pacienților cu PAD implică două obiective individuale, dar complementare. Prima este reducerea riscului cardiovascular sistemic, iar a doua este îmbunătățirea simptomelor și a capacității de mers.

Pentru persoanele cu PAD, obiectivul actual BP este discutabil - având în vedere rezultatele studiului SPRINT [25] și probabil ar trebui să fie mai agresiv decât se credea anterior. Cu toate acestea, tratamentul hipertensiunii arteriale în cadrul PAD este complex. Mai jos este un rezumat al intervențiilor farmacologice și nonfarmacologice pentru managementul TA la pacienții cu PAD.

Tratament nonfarmacologic: exercițiu

Programele de exerciții aerobe și de anduranță scad TA la adulții cu HTA și cu TA normală. O meta-analiză publicată în 2002 a demonstrat că TAS este scăzută cu mai mult de 3 mm Hg și TAD cu mai mult de 2 mm Hg la persoanele care efectuează activitate aerobă. [63] În mod similar, o meta-analiză și o revizuire sistematică din 2013 au demonstrat efectele benefice ale exercițiilor asupra TA ambulatorie în timpul zilei (dar fără TA ambulatorie pe timp de noapte). [64]

Când se efectuează efort, vasodilația arterială periferică are loc distal față de locurile de obstrucție arterială, ducând la scăderea presiunii de perfuzie, adesea la niveluri sub cele generate în țesutul interstițial de mușchiul care se antrenează. Apoi, este de la sine înțeles că exercițiile pentru picioare, cum ar fi mersul pe jos, produc simptome IC la anumite persoane cu PAD. Cu toate acestea, mai multe studii au demonstrat că exercițiile regulate de intensitate ușoară până la moderată îmbunătățesc funcționarea fizică, precum și calitatea vieții auto-raportată legată de sănătate, la cei cu PAD clinic sau subclinic. [65]

Tratament nonfarmacologic: Dieta

O dietă săracă în sare și dieta DASH (Abordări dietetice pentru stoparea hipertensiunii) [66] scade TA, cu toate acestea, nu există studii randomizate privind efectul posibil al modificărilor dietei asupra riscului cardiovascular general, simptomelor legate de CI sau efectul asupra distanței de mers pe jos la cei cu PAD.

Terapie farmacologică

Numărul de studii, care explorează efectul terapiei farmacologice pentru TA crescută la cei cu PAD cu medicamente antihipertensive, este limitat. În plus, niciunul dintre studiile efectuate nu include un număr mare de subiecți. Mai jos este un rezumat, pe clase de medicamente și limitat la studii randomizate, controlate cu placebo, al literaturii disponibile privind efectele terapiei BP atât pentru reducerea riscului cardiovascular sistemic, cât și asupra simptomelor la pacienții cu PAD. O analiză mai aprofundată poate fi găsită într-o revizuire Cochrane din 2013 intitulată „Tratamentul hipertensiunii în boala arterială periferică". [67]

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) a fost un studiu amplu controlat cu placebo al ramipril la 9297 de subiecți cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, dintre care un procent mare de vârstă a avut PAD. După o medie de aproximativ 4,5 ani de urmărire, tratamentul cu ramipril a fost asociat cu o reducere semnificativă a riscului pentru rezultatul compozit primar IM, accident vascular cerebral și deces cardiovascular. [68] Revizuirea Cochrane menționată mai sus a obținut date nepublicate din studiul HOPE și a demonstrat din nou efecte favorabile ale tratamentului cu ramipril în PAD cu privire la evenimentele adverse cardiovascolare majore în subgrupul cu PAD (aproximativ 50% dintre pacienții înrolați). [67]

Beneficiul pentru rezultatul primar a fost, de fapt, mai mare la cei cu PAD comparativ cu cei fără. Un sub-studiu al HOPE a recrutat 38 de subiecți cu PAD efectuate de monitorizare ambulatorie a TA; TA de 24 de ore au fost reduse semnificativ în primul rând din cauza scăderii TA pe timp de noapte. [69]

Un studiu mai vechi din 1994 nu a demonstrat o îmbunătățire funcțională (adică, modificarea ABI, distanța de mers pe jos sau -simptomele CI) la 26 de subiecți tratați cu perindopril față de 28 cărora li sa administrat placebo. [70]

Blocante ale receptorilor angiotensinei II

Cele mai semnificative date privind tratamentul cu ARB în PAD au fost publicate în 2010. S-au comparat 18 pacienți randomizați la telmisartan sau placebo. După 12 luni de telmisartan, distanța medie de mers pe jos în grupul de intervenție a crescut semnificativ, totuși nu a existat nicio diferență statistică în ABI măsurat. [71]

Beta-blocante

Dezbaterea despre utilizarea beta-blocantelor în CI a existat ca urmare a rapoartelor timpurii de caz care sugerează că acestea agravează simptomele. Acest lucru se bazează, de asemenea, pe proprietățile fiziologice ale beta-blocantelor, care concurează cu catecolaminele pentru legarea la situsurile receptorilor simpatici din mai multe țesuturi. Beta-blocantele blochează stimularea simpatică mediată de receptorii beta 2 din mușchiul neted vascular, rezultând o scădere a rezistenței arteriale . În consecință, au loc creșteri ale fluxului sanguin periferic, cu excepția cazului în care există o obstrucție semnificativă a fluxului care are ca rezultat scăderea fluxului distal. Teoretic, în PAD, beta-blocantele neselective ar fi asociate cu o astfel de scădere a fluxului, încât simptomele de claudicație s-ar putea agrava. Nu există dovezi bune care să sugereze că beta-blocantele nu ar trebui utilizate în prezența PAD.

Deși nu sunt disponibile studii ample, există unele date care compară beta-blocantele cu alte clase de antihipertensive și cu alte beta-blocante. Nebivolol, în comparație

cu 24 de luni de tratament cu hidroclorotiazidă la pacienții cu PAD, nu a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic în ABI și distanța parcursă înainte de debutul IC. [72] Ulterior, nebivololul a fost comparat cu metoprololul la pacienții cu CI și hipertensiune arterială. Cincizeci și doi de pacienți au primit nebivolol și 57 au primit metoprolol. După 36 de săptămâni de tratament, nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește rezultatele. [73] În 1991, a fost efectuată o meta-analiză a studiilor controlate randomizate disponibile care studiază beta-blocantele la pacienții cu PAD ușoară până la moderată. După cumularea a 11 comparații de tratament disponibile din 6 studii, rezultatele nu au arătat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește distanța pe jos fără durere. [74]

Valoarea incontestabilă a beta-blocantei în tratamentul hipertensiunii arteriale și după IM, în combinație cu lipsa dovezilor pentru agravarea simptomelor PAD, sugerează că utilizarea acestei clase de medicamente la pacienții hipertensivi cu PAD este acceptabilă.

Blocante ale canalelor de calciu

Au fost efectuate mai multe studii mici pentru a determina dacă blocantele canalelor de calciu sunt benefice în tratamentul PAD. Două studii randomizate au comparat verapamilul cu placebo la pacienții cu CI. Patru săptămâni de tratament cu verapamil au dus la o creștere cu 7% a distanței de mers pe jos, în ciuda faptului că nu se modifică ABI. [75] Un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, încrucișat din 1997, care nu a demonstrat, de asemenea, nicio diferență în ceea ce privește presiunea sistolică a gleznei sau ABI atunci când a fost tratat cu verapamil, dar a existat o creștere semnificativă a distanțelor medii fără durere și a distanțelor maxime de mers pe jos. [76]

Verapamilul a fost din nou studiat în 1998, când 96 de pacienți, care au suferit angioplastie arterială periferică, au fost randomizați pentru a primi placebo față de blocantul canalelor de calciu. ABI nu a fost diferit statistic între medicamentul activ și placebo imediat după angioplastie sau la 6 săptămâni. Cu toate acestea, la 6 luni postangioplastie a existat un beneficiu marginal asupra măsurării ABI în favoarea antagonistului de calciu. [77]

Combinații de agenți antihipertensivi

Un număr de studii au examinat efectul clasei antihipertensive asupra distanței de mers pe jos la pacienții cu PAD cu CI. Un studiu din 1987 a comparat placebo cu captopril, atenolol, labetalol și pindolol. Douăzeci de subiecți care au primit 1 lună de beta-blocare au demonstrat scăderi ale distanțelor maxime de mers pe jos fără claudicație, precum și disponibilitatea fluxului sanguin al vițelului după exercițiu. Reduceri similare nu au fost observate în grupul cu captopril. [78] Nu s-au observat diferențe semnificative la compararea amlodipinei, clortalidonei sau lisinoprilului pentru PAD spitalizată sau tratată (o componentă a unui punct final secundar compus) în Studiul Antihipertensiv și Scăderea lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). [79] Analiza de subgrup a studiului INVEST (studiu internațional verapamil-trandolapril), publicat în 2003, a demonstrat că, la 2699 de pacienți cu PAD, nu s-au observat diferențe semnificative în criteriile finale compozite de deces, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral nefatal sau deces, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral nefatal și revascularizare ± pacienții tratați cu verapaza susținută1345 trandolapril comparativ cu 1354 de pacienți cărora li sa administrat atenolol ± hidroclorotiazidă. [67]

REZUMAT

Atât boala arterială periferică, cât și boala aortică duc la morbiditate și mortalitate cardiovasculară semnificativă. Hipertensiunea arterială contribuie la dezvoltarea ambelor și trebuie controlată în mod corespunzător pentru a preveni progresia bolii. Cu toate acestea, lipsesc dovezi de nivel înalt în ceea ce privește obiectivele adecvate ale TA și terapia antihipertensivă adecvată pentru pacienții cu PAD și aortopatii. Sunt necesare încercări viitoare îndreptate spre studierea acestor întrebări.

Referințe

1. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Ghiduri pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală aortică toracică. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* . 2010;55:e27-e129.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recomandări pentru cuantificarea camerei cardiace prin ecocardiografie la adulți: o actualizare de la Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară. *J Am Soc Echocardiogr* . 2015;28:1-39 e14.
3. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Studiu populațional al incidenței și rezultatului disecției aortice acute și controlului factorilor de risc premorbid: rezultate pe 10 ani din Studiul Oxford Vascular. *Circulația* . 2013;127:2031-2037.
4. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută (IRAD): noi perspective asupra unei boli vechi. *JAMA* . 2000;283:897-903.
5. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Comparație randomizată a strategiilor pentru disecția aortică de tip B: studiul INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD). *Circulația* . 2009;120:2519-2528.
6. Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, et al. Repararea endovasculară a disecției aortice de tip B: rezultate pe termen lung ale investigației randomizate a grefelor de stent în studiul de disecție aortică. *Circ Cardiovasc Interv* . 2013;6:407-416.
7. Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA, et al. Remodelarea aortică după tratamentul endovascular al disecției aortice complicate de tip B cu utilizarea unui design de dispozitiv compozit. *J Vasc Surg* . 2014;59:1544-1554.
8. Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA și colab. Sistemul de clasificare IRAD pentru - caracterizarea supraviețuirii după disecția de aortă. *Am J Med* . 2013;126:730:e19-e24.
9. Chan KK, Rabkin SW. Creșterea prevalenței hipertensiunii în rândul pacienților cu disecție de aortă rasică: tendințe pe parcursul a opt decenii - o meta-analiză structurată. *Sunt J hipertens* . 2014;27:907-917.
10. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, et al. Caracterizarea pacientului tânăr cu disecție de aortă: rezultate din Registrul Internațional de Disecție de Aortă (IRAD). *J Am Coll Cardiol* . 2004;43:665-669.
11. Hoff E, Eagle T, Pyeritz RE, et al. Presiunea pulsului și rezultatele disecției de aortă acută de tip A în spital (din Registrul Internațional al Disecției Aortice Acute). *Am J Cardiol* . 2014;113:1255-1259.
12. Tsai TT, Bossone E, Isselbacher EM, et al. Caracteristicile clinice ale hipotensiunii arteriale la pacienții cu disecție acută de aortă. *Am J Cardiol* . 2005;95:48-52.
13. Eggebrecht H, Schmermund A, von Birgelen C, et al. Hipertensiune arterială rezistentă la pacienții cu disecție cronică de aortă. *J Hum Hipertens* . 2005;19:227-231.
14. Marini CP, Grubbs PE, Toporoff B, et al. Efectul nitroprusiatului de sodiu asupra perfuziei și paraplegiei măduvei spinării în timpul clampingului încrucișat aortic. *Ann Thorac Surg* . 1989;47:379-383.
15. Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, et al. Importanța durerii refractare și a hipertensiunii arteriale în disecția acută de aortă de tip B: informații din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută (IRAD). *Circulația* . 2010;122:1283-1289.
16. Lederle FA, Powell JT, Nienaber CA. Tratamentul medical intensiv îmbunătățește rezultatele în disecția de aortă? *BMJ* . 2014;349:g5288.
17. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, et al. Prezentarea, diagnosticul și rezultatele disecției aortice acute: tendințe de 17 ani din registrul internațional al disecției aortice acute. *J Am Coll Cardiol* . 2015;66:350-358.
18. Rice RD, Sandhu HK, Leake SS și colab. Înlocuirea totală a arcului este asociată cu rezultate mai proaste în timpul reparației disecției aortice acute de tip A? *Ann Thorac Surg* . 2015;100:2159-2166.
19. Vallabhajosyula P, Gottret JP, Robb JD și colab. Înlocuirea hemiarhului cu grefarea concomitentă de stent antegradă a aortei toracice descendente versus înlocuirea totală a arcadei pentru tratamentul disecției aortice acute DeBakey I cu arc lacrimogen. *Eur J Cardiothorac Surg* . 2016;5:156-173.
20. Okita Y. Chirurgie pentru boala aortică toracică în Japonia: strategii în evoluție către inamicii în creștere. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* . 2015;63:185-196.
21. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. Supraviețuirea pe termen lung la pacienții care se prezintă cu disecție aortică acută de tip A: informații din Registrul Internațional de Disecție Aortică Acută (IRAD). *Circulația* . 2006;114(1 Suppl):I350-I356.
22. Melby SJ, Zierer A, Damiano RJ Jr., Moon MR. Importanța controlului tensiunii arteriale după repararea disecției aortice acute de tip a: urmărire pe 25 de ani la 252 de pacienți. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2013;15:63-68.
23. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, et al. Beneficiile tip selectiv ale medicamentelor în tratamentul disecției aortice acute (din Registrul Internațional al Disecției Aortice Acute [IRAD]). *Am J Cardiol* . 2012;109:122-127.
24. Nienaber CA, Divchev D, Palisch H, Clough RE, Richartz B. Managementul precoce și tardiv al disecției aortice de tip B. *Inima* . 2014;100:1491-1497.
25. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
26. Chan KK, Lai P, Wright JM. Beta-blocante de primă linie față de alte medicamente antihipertensive pentru disecția cronică de aortă de tip B. *Cochrane Database Syst* Rev. 2014;2:CD010426.
27. Genoni M, Paul M, Jenni R, Graves K, Seifert B, Turina M. Terapia cronică cu beta-blocante îmbunătățește rezultatul și reduce costurile de tratament în disecția aortică cronică de tip B. *Eur J Cardiothorac Surg* . 2001;19:606-610.
28. Clouse WD, Hallett JW Jr., Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Prognoza îmbunătățită a anevrismelor de aortă toracică: un studiu bazat pe populație. *JAMA* . 1998;280:1926-1929.
29. Isselbacher EM. Anevrisme de aortă toracică și abdominală. *Circulația* . 2005;111:816-828.
30. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progresia dilatației aortice și beneficiul blocării beta-adrenergice pe termen lung în sindromul Marfan. *N Engl J Med* . 1994;330:1335-1341.
31. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Efectul perindoprilului asupra rigidității arterelor mari și a diametrului rădăcinii aortice la pacienții cu sindrom Marfan: un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2007;298:1539-1547.
32. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartanul reduce rata de dilatare a aortei la adulții cu sindrom Marfan: un studiu controlat randomizat. *Eur Heart J* . 2013;34:3491-3500.
33. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA și colab. Atenolol versus losartan la copii și adulți tineri cu sindrom Marfan. *N Engl J Med* . 2014;371:2061-2071.
34. GBD. 2013 Mortalitatea și cauzele morții Colaboratori. Mortalitatea globală, regională și națională, specifică sexului, de toate cauzele și specifică cauzei, pentru 240 de cauze de deces, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013. *Lancet* . 2015;385:117-171.
35. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, et al. Analiza factorilor de risc pentru anevrismul de aortă abdominală într-o cohortă de peste 3 milioane de indivizi. *J Vasc Surg* . 2010;52:539-548.
36. Bhak RH, Wininger M, Johnson GR și colab. Factori asociați cu rata de expansiune a anevrismului de aortă abdominală mică. *JAMA Surg* . 2015;150:44-50.
37. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Tensiunea arterială și incidența a douăsprezece boli cardiovasculare: riscuri pe parcursul vieții, ani de viață sănătoși pierduți și asociații specifice vârstei la 1,25 milioane de oameni. *Lancet* . 2014;383:1899-1911.
38. LeFevre ML, Force USPST. Screening pentru anevrism de aortă abdominală: US Preventive Services Task Force declarație de recomandare. *Ann Intern Med* . 2014;161:281-290.
39. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ. Chirurgie pentru anevrisme mici de aortă abdominală asimptomatice. *Cochrane Database Syst* Rev. 2015;2:CD001835.
40. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Ghid de practică pentru gestionarea - pacienților cu boală arterială periferică (extremitate inferioară, renală, mezenterică și aortă abdominală): un raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea pentru Medicină Vasculară și Biologie, Societatea de Intervenție și Biologie Vasculară, Societatea de Intervenție și Biologie Vasculară, Societatea de Intervenție și Radiologie ACC/AHA. Ghid (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică): aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul intersocietar transatlantic ; și Fundația pentru boli vasculare. *Circulația* . 2006;113:e463-e654.
41. Investigatori ai studiului anevrismului cu propanolol. Propranolol pentru anevrismele aortice abdominale mici : rezultatele unui studiu randomizat. *J Vasc Surg* . 2002;35:72-79.
42. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei este asociată cu o rată crescută de creștere a anevrismelor de aortă abdominală. *J Vasc Surg* . 2010;52:1-4.
43. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și ruptură aortică: un studiu de caz-control bazat pe populație. *Lancet* . 2006;368:659-665.
44. Hoffman JI, Kaplan S. Incidența bolilor cardiace congenitale. *J Am Coll Cardiol* . 2002;39:1890-1900.
45. Nihoyannopoulos P, Karas S, Sapsford RN, Hallidie-Smith K, Foale R. Precizia ecocardiografiei bidimensionale în diagnosticul obstrucției arcului aortic. *J Am Coll Cardiol* . 1987;10:1072-1077.
46. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (comitet de redactare pentru a dezvolta linii directoare privind managementul adulților cu boli cardiace congenitale). *Circulația* . 2008;118:e714-e833.
47. Cowley CG, Orsmond GS, Feola P, McQuillan L, Shaddy RE. Comparație randomizată pe termen lung a angioplastiei cu balon și a intervenției chirurgicale pentru coarctația nativă a aortei la capota copilului. *Circulația* . 2005;111:3453-3456.
48. Meadows J, Minahan M, McElhinney DB, et al. Rezultate intermediare în studiul prospectiv, multicentric de coarctație a stentului de aortă (COAST). *Circulația* . 2015;131:1656-1664.
49. Clarkson PM, Nicholson MR, Barratt-Boyes BG, Neutze JM, Whitlock RM. Rezultate după repararea coarctației aortei dincolo de copilărie: o urmărire de 10 până la 28 de ani, cu referire în special la hipertensiunea sistemică tardivă. *Am J Cardiol* . 1983;51:1481-1488.
50. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Urmărirea pe termen lung a pacienților după coarctarea reparației aortei. *Am J Cardiol* . 2002;89:541-547.
51. McDermott MM, Greenland P, Ferrucci L, et al. Performanța extremităților inferioare este asociată cu activitatea fizică din viața de zi cu zi la persoanele cu și fără boală arterială periferică. *J Am Geriatr Soc* . 2002;50:247-255.
52. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral-Actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2016;133:e38-e60.
53. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. Asocierea dintre presiunile sistolice crescute ale gleznei și boala arterială ocluzivă periferică la subiecții diabetici și nediabetici. *J Vasc Surg* . 2008;48:1197-1203.
54. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalența și corelațiile clinice ale bolii arteriale periferice în studiul Framingham Offspring. *Sunt Inima* J. 2002;143:961-965.
55. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Indicele glezne-braț ca marker al rozei aterosclelor în Studiul de sănătate cardiovasculară. Cardiovascular Heart Study (CHS) Grupul de cercetare colaborativă. *Circulația* . 1993;88:837-845.
56. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. Prevalența ridicată a bolii arteriale periferice și a comorbidității la 6880 de pacienți de îngrijire primară: studiu transversal. *Ateroscleroza* . 2004;172:95-105.
57. Safar ME, Priollet P, Luizy F, et al. Boala arterială periferică și hipertensiune sistolică izolată: studiul ATTEST. *J Hum Hipertens* . 2009;23:182-187.
58. Allison MA, Cushman M, Solomon C, et al. Etnia și factorii de risc pentru modificarea indicelui glezne-brahial: studiul multietnic al aterosclerozei. *J Vasc Surg* . 2009;50:1049-1056.
59. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, et al. Factori de risc pentru scăderea indicelui glezne-brahial la bărbați și femei cu vârsta de 65 de ani sau peste: Studiul de sănătate cardiovasculară. *Arch Intern Med* . 2005;165:1896-1902.
60. Gonzalez-Clemente JM, Pinies JA, Calle-Pascual A, et al. Gestionarea factorilor de risc cardiovascular este mai slabă la pacienții diabetici cu boală arterială periferică nediagnosticată decât la cei cu boală coronariană cunoscută sau boală cerebrovasculară. Rezultatele unui studiu la nivel național în centrele de diabet terțiar. *Diabet Med* . 2008;25:427-434.
61. Hackam DG, Sultan NM, Criqui MH. Protecția vasculară în boala arterelor periferice: revizuire sistematică și studiu de modelare. *Inima* . 2009;95:1098-1102.
62. Palumbo PJ, O'Fallon WM, Osmundson PJ, Zimmerman BR, Langworthy AL, Kazmier FJ. Progresia bolii arteriale ocluzive periferice în diabetul zaharat. Ce factori sunt predictivi? *Arch Intern Med* . 1991;151:717-721.
63. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Efectul exercițiului aerobic asupra tensiunii arteriale: o meta- analiza a studiilor randomizate, controlate. *Ann Intern Med* . 2002;136:493-503.
64. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Exercițiile de anduranță afectează în mod benefic tensiunea arterială ambulatorie: o revizuire sistematică și meta-analiză. *J Hipertens* . 2013;31:639-648.
65. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, et al. Exerciții pe banda de alergare și antrenament de rezistență la pacienții cu boală arterială periferică cu și fără claudicație intermitentă: un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2009;301:165-174.
66. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și ale dietei DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. *N Engl J Med* . 2001;344:3-10.
67. Lane DA, Lip GY. Tratamentul hipertensiunii arteriale în boala arterială periferică. *Cochrane Database Syst* Rev. 2013;12:CD003075.
68. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacientii cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. *N Engl J Med* . 2000;342:145-153.
69. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Efectele comparative ale ramiprilului asupra tensiunii arteriale ambulatorie și de birou: un substudiu HOPE. *Hipertensiune arterială* . 2001;38:E28-E32.
70. Overlack A, Adamczak M, Bachmann W, și colab. Inhibarea ECA cu perindopril la pacienții hipertensivi esențiali cu boli concomitente. Grupul de cercetare colaborativă pentru siguranța terapeutică perindopril. *Am J Med* . 1994;97:126-134.

71. Zankl AR, Ivandic B, Andrassy M, et al. Telmisartanul îmbunătățește distanța absolută de mers pe jos și funcția endotelială la pacienții cu boală arterială periferică. *Clin Res Cardiol* . 2010;99:787-794.
72. DiehmC, Pittrow D, Lawall H. Efectul nebivololului vs hidroclorotiazidei asupra capacității de mers la pacienții hipertensivi cu claudicație intermitentă. *J Hipertens* . 2011;29:1448-1456.
73. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, et al. Beta-blocante la pacienții cu claudicație intermitentă și hipertensiune arterială: rezultate din studiul cu nebivolol sau metoprolol în boala ocluzivă arterială. *Hipertensiune arterială* . 2011;58:148-154.
74. Radack K, Deck C. Terapia cu blocante beta-adrenergice nu agravează claudicația intermitentă la subiecții cu boală arterială periferică. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate. *Arch Intern Med* . 1991;151:1769-1776.
75. Kimose HH, Bagger JP, Aagaard MT, Paulsen PK. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al efectului verapamilului în claudicația intermitentă. *Angiologie* . 1990;41:595-598.
76. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Efectul verapamilului în claudicația intermitentă Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, după evaluarea doză-răspuns individuală. *Circulația* . 1997;95:411-414.
77. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Hellner G, Uhlmann K. Efectul dozei mari de verapamil asupra restenozei după angioplastia periferică. *J Am Coll Cardiol* . 1998;31:1299-1305.
78. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Comparație controlată cu placebo a captoprilului, atenololului, labetalolului și pindololului în hipertensiunea arterială complicată de claudicație intermitentă. *Lancet* . 1987;2:650-653.
79. Ofițeri și coordonatori ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu față de diuretic: Studiul ALLHAT (antihipertensiv și scăderea lipidelor pentru a preveni atacul de cord). *JAMA* . 2002;288:2981-2997.

46 Urgențele hipertensive și Urgențe



William J. Elliott

Hipertensiunea arterială (TA) sau hipertensiunea arterială rămâne o provocare majoră de sănătate publică la nivel mondial, în ciuda îmbunătățirilor recente ale ratelor de control în multe țări dezvoltate. [1] deoarece contribuie major la bolile cardiovasculare (CVD) și este în creștere în prevalență în țările în curs de dezvoltare. În Statele Unite, aproximativ 80 de milioane de oameni au avut hipertensiune arterială în 2012 [2] ; din fericire, adevăratele „crise hipertensive " reprezintă mai puțin de 1% din întâlnirile de îngrijire a sănătății care implică TA crescută. Marile baze de date din SUA au sugerat că incidența anuală a fost de aproximativ 1 până la 2 per milion de populație la sfârșitul anilor 1990 și ar putea fi în scădere recent, în SUA și în alte țări dezvoltate. Cu toate acestea, pe măsură ce hipertensiunea arterială devine mai răspândită la nivel mondial, rapoartele de cazuri și serii de cazuri de crize hipertensive continuă să fie raportate.

În 1928, când „hipertensiunea malignă" a fost adăugată pentru prima dată la lexicul medical, prognosticul pacienților cu retinopatie hipertensivă de gradul IV era mai rău decât cel al multor tipuri de cancer (17% după 1 an în seria de cazuri din 1939, de unde și numele). Aproximativ 40% dintre aceste decese au survenit din cauza insuficienței renale, accidentul vascular cerebral (24%), infarctul miocardic (11%) și insuficiența cardiacă (10%) reprezentând majoritatea restului. Această situație sa schimbat semnificativ de la apariția terapiei antihipertensive orale cronice eficiente [3] ; diagnosticele de hipertensiune arterială „malignă" sau „accelerată" sunt acum utilizate aproape exclusiv de personalul de codificare și nu se mai regăsesc în multe linii directoare naționale sau internaționale pentru hipertensiune arterială, cu excepția redefinirii acestor termeni într-un context mai contemporan. [4]

În mod tradițional, crizele hipertensive sunt împărțite în urgențe și urgențe. [5-10] O urgență hipertensivă este o tensiune arterială foarte crescută la un pacient cu leziuni acute, în curs de desfășurare, a organului țintă și este o adevărată urgență medicală, care necesită o reducere promptă a TA (deși rareori în intervalul normal). Mai puțin îngrijorătoare sunt „urgențele hipertensive" (cu excepția hipertensiunii arteriale perioperatorii, discutate mai târziu și în capitolul 44), care pot fi denumite mai bine „creșteri majore ale TA fără afectare acută a organului țintă". Majoritatea pacienților cu această problemă nu aderă la terapia medicamentoasă sau sunt tratați inadecvat și adesea se prezintă la departamentul de urgență din alte motive. [11] Astfel de pacienți nu necesită nici internare în spital, nici scădere acută a TA și pot fi tratați în condiții de siguranță în ambulatoriu cu oricare dintre un număr de medicamente orale adecvate. Distincția dintre aceste două tipuri de crize hipertensive reprezintă cea mai mare provocare pentru majoritatea medicilor. Acest capitol va discuta prezentarea clinică și - evaluarea și tratamentul adecvat al pacientului cu crize hipertensive și va sugera un algoritm de triaj al pacienților cu creșteri majore ale TA către tratament în spital sau management ambulatoriu.

Mulţumiri: Autorul mulţumeşte lui Shakaib U. Rehman, MD, regretatului Donald G. Vidt, MD şi Jan N. Basile, MD, pentru contribuţiile lor la ediţiile anterioare ale acestui capitol.

DEFINIȚII CONTEMPORANE

Urgență hipertensivă

O urgență hipertensivă este o creștere majoră și adesea bruscă a TA, asociată cu disfuncție progresivă, acută a organului țintă. Se poate prezenta ca un eveniment cerebrovascular acut sau o tulburare a funcției cerebrale, un sindrom coronarian acut cu ischemie sau infarct, edem pulmonar acut sau disfuncție renală acută (Caseta 46.1) . [5-10] Deși nivelul TA la prezentare este adesea foarte ridicat (TA sistolică de obicei >180 mm Hg sau TA diastolică > 120 mm Hg), nu gradul de creștere a TA , ci starea clinică a pacientului definește urgența. [5-10] De exemplu, o TA de 160/110 mm Hg la un bărbat de 65 de ani cu disecție acută de aortă sau o femeie în al treilea trimestru de sarcină cu eclampsie (în ciuda unei TA de numai 145/95 mm Hg) sunt adevărate urgențe hipertensive. Aproape întotdeauna, astfel de pacienți ar trebui tratați cu medicamente ***parenterale*** în unitatea de terapie intensivă sau într-un pat de spital monitorizat. Factorii de risc pentru urgențele hipertensive includ: statutul socio-economic scăzut, accesul redus la asistență medicală, neaderarea la terapia medicamentoasă antihipertensive prescrisă (inclusiv retragerea bruscă de la un medicament antihipertensiv, de exemplu, clonidina), tulburarea consumului de substanțe (în special cocaină) sau alcool, utilizarea contraceptivelor orale și fumatul. [11]

Creștere majoră a tensiunii arteriale fără afectare continuă a organelor țintă (așa-numitele „urgențe hipertensive")

În mod tradițional, mulți medici s-au simțit inconfortabil cu pacienții hipertensivi care aveau TA mai mare de 180/120 mm Hg, pur și simplu pentru că astfel de niveluri de TA, dacă sunt susținute, s-a dovedit mai întâi că beneficiază de tratament medicamentos antihipertensivi cu o reducere a morbidității pe termen lung. Pentru a recunoaște acest lucru, multe linii directoare mai vechi au recunoscut „urgențe hipertensive:" creșteri majore ale TA fără funcția acută și continuă a disfuncției organului țintă . Exemplele includ creșteri majore ale TA asociate cu dureri de cap severe, dificultăți de respirație, epistaxis ușor sau anxietate severă. Alte surse definesc o urgență hipertensivă ca un pacient cu TA diastolică (TAD) mai mare de 115 până la 120 mm Hg, sau TA sistolică (TAS) mai mare de 180 mm Hg. Deși astfel de pacienți pot prezenta semne de afectare cronică a organelor țintă, cum ar fi retinopatia hipertensivă de gradul II, hipertrofia ventriculară stângă sau boală renală cronică cu urie proteică stabilă, absența leziunii hipertensive a organelor țintă acute sau care se agravează progresiv îi diferențiază pe acești pacienți de cei cu urgențe hipertensive. În ciuda TA foarte mare, acești pacienți au un risc scăzut de evenimente cardiovasculare în următoarele câteva luni (chiar dacă nu sunt tratați). Multe serii de cazuri clasice adunate înainte ca terapia cu medicamente antihipertensive să devină disponibile au fost validate de primul studiu cooperativ al administrației de veterani (publicat în 1967), în care 70 de pacienți cu DBP între 115 și 129 mm Hg randomizati la placebo au avut evenimente adverse majore cu zero (interval de încredere [IC] 95% [IC] 0 până la 52 luni).

CASETA 46.1 Situații clinice care sunt de obicei urgențe hipertensive

1. Encefalopatie hipertensivă
2. „Hipertensiune arterială malignă:" tensiune arterială crescută cu edem papilar sau hemoragii/exsudate retiniene acute
3. hemoragie intracraniană (intracerebrală sau subarahnoidiană); accident vascular cerebral ischemic (rar)
4. Sindrom coronarian acut (angină instabilă/infarct miocardic)
5. Insuficiență ventriculară stângă acută cu edem pulmonar
6. Disecția acută de aortă
7. Leziuni renale rapid progresive (de exemplu, vasculită sistemică, inclusiv criză de sclerodermie)
8. Eclampsie
9. Sângerare arterială care pune viața în pericol
10. Traumă la cap
11. Situații mai puțin frecvente:
    - Criza de feocromocitom
    - Interacțiunea tiraminei cu inhibitorii de monoaminoxidază (MAO).
    - Supradozaj cu medicamente simpatomimetice, cum ar fi fenciclidina, dietilamida acidului lisergic (LSD), cocaina sau fenilpropanolaminele
    - Hipertensiunea de rebound după retragerea bruscă a agenților antihipertensivi, cum ar fi clonidina sau beta-blocantele

O meta-analiză descriptivă a 86.137 de subiecți hipertensivi în 590 de studii randomizate colectate de Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA) din 1973 până în 2001 nu a evidențiat nicio diferență semnificativă (risc relativ [RR]: 1,03, IC 95%: 0,471, *p* = 1,071, p. scurt) „vătămare ireversibilă" (un compus din deces, accident vascular cerebral și infarct miocardic [IM]) între subiecții randomizați la placebo sau tratament medicamentos activ care au renunțat la studii. [12] În prezent, există mult mai multe dovezi care arată rău și puțin (dacă există) beneficii din scăderea acută a TA la pacienții asimptomatici cu creșteri majore ale TA. Din nefericire, folosirea termenului „urgență" i-a determinat pe unii medici să trateze prea agresiv unii pacienți din secțiile de urgență cu una sau mai multe medicamente parenterale , cu scopul de a-și normaliza rapid TA. Deși această procedură poate impresiona pacientul cu importanța scăderii TA, variațiile sălbatice ale TA au fost asociate cu accident vascular cerebral, IM și alte tragedii. Chiar și dozele orale de încărcare de agenți antihipertensivi pot duce la efecte cumulative, inclusiv hipotensiune arterială, uneori după externarea din serviciul de urgență. Un studiu clinic randomizat acum clasic al lui Zeller et al, publicat în 1989, nu a găsit nicio diferență semnificativă în controlul TA la 24 de ore între grupurile de pacienți care au primit sau nu încărcare cu clonidină înainte de inițierea terapiei antihipertensive orale cronice adecvate. Această concluzie a fost recent coroborată de constatarea că nu există diferențe semnificative în vreun rezultat pentru 435 de pacienți din departamentul de urgență cu TA crescută semnificativ, dar fără leziuni ale organelor țintă care au primit terapie antihipertensivă orală, comparativ cu 581 de pacienți similari care nu au primit nicio terapie acută. [13] Mulți cred că clasificarea tradițională a „urgenței hipertensive" trebuie actualizată (dacă nu este abandonată) și că ar trebui să se acorde mai multă importanță diagnostică prezentării semnelor și simptomelor, mai degrabă decât concentrarea asupra nivelului TA. Unii au susținut înlocuirea termenului de „urgență hipertensivă" cu „creștere majoră a tensiunii arteriale fără afectarea continuă a organelor țintă".

EVALUARE CLINICĂ

Triarea precoce a urgenței hipertensive versus creșterea majoră a TA fără afectarea continuă a organelor țintă ar trebui să limiteze

cheltuirea resurselor limitate de îngrijire a sănătății pentru cei care au cu adevărat nevoie de îngrijire acută și monitorizare atentă și le reduc morbiditatea și mortalitatea. [14] Evaluarea pacienților care prezintă crize hipertensive ar trebui să includă o anamneză țintită, un examen fizic concentrat și un examen de laborator limitat pentru a diferenția aceste două afecțiuni. Scopul principal al exercițiului de diagnostic este de a evalua dacă afectarea organului țintă este acută și progresivă.

Prezentarea clinică a urgențelor hipertensive este cel mai ușor de clasificat în funcție de organul țintă implicat; prevalența fiecărui tip este variabilă în rapoartele mari. Cele mai frecvente dintre acestea includ: infarctul cerebral (20% până la 25%), edem pulmonar (14% până la 31%), encefalopatie hipertensivă (0% până la 16%), sindromul coronarian acut (12% până la 25%), hemoragie intracerebrală sau subarahnoidiană (4% până la 15%) sau disecție (4% până la 14%), o disecție (0% până la 2%). [3- 10,14] Ar trebui să se obțină o anamneză concentrată, în special în ceea ce privește durerile de cap, convulsii, modificări ale stării mentale, dureri în piept, dificultăți de respirație, modificarea urinării și dezvoltarea edemului. Pentru măsurarea TA ar trebui utilizat un tensiometru standardizat cu o manșetă de dimensiuni adecvate, deoarece multe monitoare automate de TA sunt inexacte la niveluri foarte ridicate. Toți pacienții trebuie să aibă o examinare funduscopică de către un clinician cu experiență, căutând cu atenție hemoragii, exsudate și/sau edem papilar. Valoarea acestei examinări a fost pusă sub semnul întrebării [15] deoarece nu este nici sensibil, nici specific pentru encefalopatia hipertensivă, iar fiabilitatea interexaminatorului este scăzută. [16] Cu toate acestea, o serie de cazuri recentă care a utilizat fotografia de fund ocular nemidriatic a documentat retinopatia hipertensivă de gradul III sau IV la 33% din 21 de subiecți care s-au prezentat la Departamentul de Urgență al Spitalului Universitar Emory cu DBP de 120 mm Hg sau mai mare. [17] Un examen cardiovascular ar trebui să documenteze pulsurile radiale, femurale și carotidiene. Deficitele de puls ar trebui să ridice suspiciunea de disecție aortică. Ar trebui efectuat un examen neurologic amănunțit, inclusiv starea mentală.

Puține studii recente au determinat valoarea prognostică a rezultatelor anormale de laborator la pacienții asimptomatici cu creșteri majore ale TA, dar aceasta este o metodă foarte valoroasă de screening și de documentare a vârstei leziunii acute a organelor țintă. Evaluarea de laborator ar trebui să includă o hemoleucogramă completă, inclusiv frotiu periferic, pentru a căuta schistocite (care indică anemie hemolitică microangiopatică [18]), un profil metabolic (azot ureic din sânge, creatinina serică, electroliți) și o analiză de urină. Deși proteinuria este importantă din punct de vedere prognostic (în special dacă este crescută acut, comparativ cu valoarea inițială), [19] cele mai importante constatări sunt celulele roșii din sânge (RBC) și gipsul RBC, tipice leziunii glomerulare și/sau tubulare acute. O electrocardiogramă și o radiografie toracică portabilă ar trebui efectuate pentru pacienții cu durere toracică sau dispnee , dar nu și pentru persoanele asimptomatice. Pentru pacienții cu o modificare acută a stării mentale sau semne și simptome neurologice acute care sugerează encefalopatie cerebrală, ischemie sau hemoragie, trebuie efectuată o tomografie computerizată (CT) a capului. Este posibil să fie necesară inițierea terapiei cu medicamente antihipertensive înainte ca toate rezultatele testelor să fie obținute sau să fie determinată cauza de bază a urgenței.

O abordare a terapiei urgențelor hipertensive stratifică pacienții în funcție de activitatea reninei plasmatice a pacientului sau de nivelul direct al reninei. [20] În majoritatea spitalelor, timpul de realizare a laboratorului este prea lung pentru ca această strategie să fie utilă. Până când această schemă nu este evaluată prospectiv, tratamentul empiric pentru pacienții cu o urgență hipertensivă va rămâne standardul de îngrijire.

MANAGEMENTUL CLINIC

Deoarece nu mai este etic să renunți la tratamentul antihipertensiv de la pacienții care prezintă crize hipertensive, lipsește orice bază de dovezi recente pentru o astfel de terapie. [21,22] Un astfel de tratament este, prin definiție, furnizat doar pe termen scurt

Suspect de urgență hipertensivă

Creștere majoră a TA, dar fără afectare acută, continuă a organului țintă (în trecut, „urgență") hipertensiv	Creșterea TA perioperatorie, majoră, dar stabilă	Adevărata urgență hipertensivă (vezi text)
Inițierea sau ajustarea tratamentului oral; aranjați o urmărire promptă în ambulatoriu .	Observați timp de 3-6 ore. Inițiați sau ajustați terapia (orală sau intravenoasă), după caz, pentru contextul clinic; luați în considerare amânarea procedurii; aranja urmărirea necesară.	Admite și monitorizează în secția de terapie intensivă. Tratați cu un medicament IV cu acțiune scurtă, ușor de titrat; trecerea la medicamente orale după 6-24 ore; depistarea hipertensiunii arteriale secundare, după caz (după stabilizarea cu succes a TA).

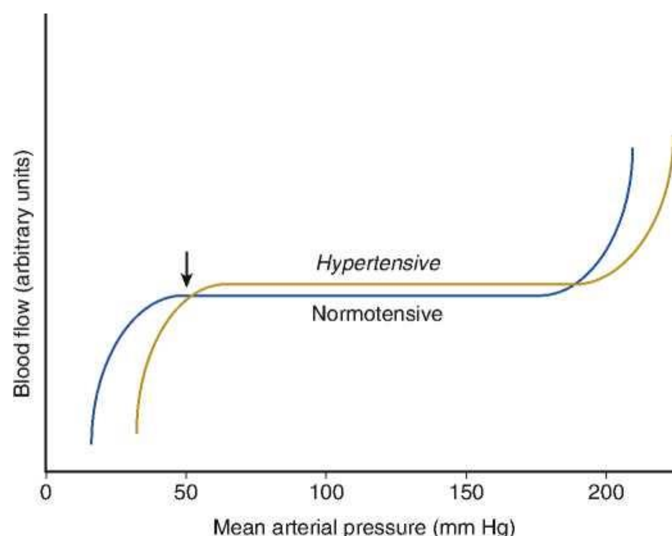
SMOCHIN. 46.1 Evaluarea urgențelor suspectate de hipertensiune arterială.

(de la minute la ore) și este urmat în mod obișnuit de agenți antihipertensivi orali convenționali; prin urmare, este puțin probabil ca diferențele pe termen lung ale rezultatelor BCV să poată fi demonstrate. [21,22] Nu au fost colectate date pe termen lung din studiile clinice randomizate cu diferite medicamente în urgențele hipertensive; în schimb, datele existente provin din studii de cohortă pe termen lung, studii comparative cu agenți de scădere a TA și opinii ale experților. [3-10,14,19,21-26] Cu toate acestea, toate autoritățile sunt de acord că deciziile terapeutice ar trebui să se bazeze pe prezența unei leziuni acute, în curs de desfășurare, a organului țintă și nu numai pe nivelul TA. Prima prioritate ar trebui să fie diagnosticarea fiecărui pacient care prezintă TA foarte mare, așa cum se arată în Fig. 46.1 .

Urgente hipertensive

Când a fost diagnosticată o urgență hipertensivă, tratamentul medicamentos antihipertensiv trebuie inițiat imediat. Acest lucru se întâmplă adesea înainte ca rezultatele tuturor studiilor de laborator să fie disponibile. Odată ce pacientul este mai stabil din punct de vedere clinic, trebuie efectuată investigarea cauzei prezentării.

Scopul principal în tratarea pacientului cu o urgență hipertensivă este de a limita afectarea organelor țintă, permițând restabilirea autoreglării în paturi vasculare importante. La majoritatea pacienților cu urgențe hipertensive, curba TA-flux (Fig. 46.2) este deplasată, în timp, în sus și spre dreapta. Scăderea bruscă a TA sau la un nivel care altfel ar fi considerat „normal" (de exemplu, săgeata în jos din Fig. 46.2) ar lăsa pacientul cu un pat vascular subperfuzat acut și poate duce la ischemie (cerebrală, miocardică, renală sau altele). Terapia parenterală este recomandată deoarece poate fi controlată cu precizie, iar efectul său antihipertensiv încetat rapid, în cazul în care tensiunea arterială a pacientului scade brusc. Deși multe spitale au protocoale care interzic utilizarea agenților antihipertensivi parenterali cu acțiune scurtă în afara unităților de terapie intensivă, o astfel de terapie poate fi începută de un medic la pat (chiar și în Departamentul de Urgențe) și continuată în timpul transferului pe un pat de spital monitorizat. Deși nu există dovezi din studiile clinice, experiența recomandă o reducere a presiunii arteriale medii la cel mult 25% sub nivelul pretratament în primele 2 ore după prezentare. În următoarele 2 până la 6 ore, TA poate fi redusă lent până la 160/100 mm Hg. Dacă acest nivel al TA este bine tolerat și pacientul este stabil din punct de vedere clinic, pot fi implementate reduceri treptate suplimentare în următoarele 24 până la 48 de ore. Cele mai notabile excepții de la aceste ținte generale (vezi mai târziu) sunt cu disecția aortică acută (ținta PAS: <120 mm Hg în 20 de minute) și accidentul vascular cerebral ischemic acut în evoluție (pentru care nu scăderea TA).



SMOCHIN. 46.2 Relații tensiune arterială-flux sanguin la persoanele normotensive și la persoanele hipertensive cronice. Rețineți că fiecare pat vascular are un set diferit de presiuni obișnuite de perfuzie, iar fluxul sanguin este dat în unități arbitrare. Acest lucru explică de ce persoanele hipertensive cronice pot menține încă o perfuzie rezonabilă la tensiuni arteriale foarte mari (comparativ cu persoanele normotensive) și de ce scăderea tensiunii arteriale la normal (indicată de săgeata mică în jos) la persoanele hipertensive cronice duce la hipoperfuzie.

este recomandată în general în SUA). Unii dintre agenții folosiți adesea în managementul urgențelor hipertensive sunt enumerați în Tabelul 46.1 . Odată ce TA a fost scăzută în siguranță pentru o perioadă suficientă pentru a permite restabilirea autoreglării normale (de obicei, 12 până la 24 de ore), agenții orali pot fi porniți pe măsură ce agentul parenteral este redus, evitând astfel hipertensiunea de rebound . De obicei, pacienții cu urgențe hipertensive au o depleție de volum, așa că diureticele de ansă nu sunt recomandate, cu excepția cazului în care există dovezi de supraîncărcare de volum. Utilizarea judicioasă a diureticelor poate fi necesară după multe (de obicei > 12) ore de terapie vasodilatatoare intravenoasă deoarece, cu excepția fenoldopamului, [26] utilizarea acestor agenți este însoțită de retenție de sodiu și de volum și rezistență la o reducere suplimentară a TA (așa-numita „tahifilaxie").

Multă experiență și un raport recent [27] indică faptul că pacienții cu o urgență hipertensivă au o prevalență mai mare decât de obicei a hipertensiunii arteriale secundare. O colectare de urină de 24 de ore care conține niveluri de metaboliți de catecolamine în intervalul de referință este o dovadă puternică împotriva feocromocitomului ; screening pentru hipertensiune arterială renovasculară,

TABELUL 46.1 Medicamente parenterale pentru urgențe hipertensive

DROG	DOZA OBINUTA	DECEPTUL ACȚIUNII	DURATA ACȚIUNII	EFECTE ADVERSE	CARACTERISTICI SPECIALE	ATENȚIE SPECIALĂ
Nitroprusiatul de sodiu	0,25-8 µg /kg/min (IV)	~ 20 de secunde	1-2 minute	Greață, vărsături, spasme musculare	Cel mai puțin costisitor de obținut	toxicitate cu cianuri și/sau tiocianat; contraindicat în sarcină; scut de lumină
Nitroglicerina	5-100 µg /min (IV)	2-5 minute	5-10 minute	Dureri de cap, vărsături, methemoglobinemie, toleranță la utilizare prelungită	Ischemie coronariană, insuficiență acută VS, post-CABG	Efecte antihipertensive imprevizibile; se lipește de echipamentul IV
mesilat de fenoldopam	0,1-1,5 µg /kg/min (IV)	<5 minute	~ 20 de minute	Tahicardie reflexă, greață, vărsături, înroșirea feței, creșterea presiunii intraoculare	Crește mai mulți parametri legați de funcția renală, poate să nu necesite linie intraarterială	Atenție la glaucom
Esmolol	250-500 µg /kg/min (bolus IV), apoi 50 - 100 µg /kg/min (IV)	1-2 minute	10-30 minute	Greață, bloc cardiac de gradul I, insuficiență cardiacă	Disecție aortică, infarct miocardic, tireotoxicoză, post-CABG	Astm; evitați în hipertensiunea arterială legată de cocaină
enalaprilat	1,25-5 mg IV (q 6 ore)	15-30 minute	6-12 ore	Hipotensiunea arterială acută nu este ușor reversibilă; răspuns variabil	Insuficiență acută VS, criză renală sclerodermică	Contraindicat cu stenoză bilaterală a arterei renale, sarcină
Labetalol	20-80 mg IV bolus sau 0,5-2 mg/min (IV)	5-10 minute	3-6 ore	Greață, vărsături, înroșirea feței, blocarea inimii, hipotensiune arterială ortostatică	Adesea folosit în eclampsie	Contraindicat cu bloc cardiac, astm, sarcina; se evita in insuficienta cardiaca acuta
Nicardipină	5-15 mg/oră (IV)	5-10 minute	1-4 ore	Tahicardie, înroșire, cefalee	Reduce atât ischemia cardiacă, cât și cea cerebrală; doza nu depinde de greutate	A se evita in insuficienta cardiaca acuta
Clevidipină	1-16 mg/oră	2-4 minute	5-15 minute	Dureri de cap, greață, vărsături, tahicardie reflexă	Doza nu depinde de greutate; hidrolizată de esterazele plasmatice	Se administrează în emulsie lipidică printr-o linie IV separată
Hidralazina	10-20 mg (IV); 10-40 mg (IM)	10-20 min (IV); 20-30 min (IM)	1-4 ore (IV); 4-6 ore (IM)	Tahicardie, înroșire, cefalee, vărsături, angină pectorală	Cel mai adesea folosit pentru eclampsie	Contraindicat în boală coronariană, disecție aortică
Diazoxid	50-100 mg bolus (IV sau IM) sau 15-30 mg/min (IV)	2-4 minute	6-12 ore	Greață, vărsături, hipotensiune arterială bruscă	Probabil învechit	retenție de sodiu/apă, hiperglicemie, hiperuricemie; contraindicat în boală coronariană, disecție aortică
Fentolamină	5-15 mg (IV)	1-2 minute	3-10 minute	Tahicardie, înroșire, cefalee, hipotensiune ortostatică	Stari de exces de catecolamine (cocaina, criza inhibitorului MAO, feocromocitom)	Contraindicat în bolile coronariene preexistente

CABG, Grefă de bypass coronarian; *IM,* intramuscular; *IV,* intravenos; *LV,* ventricular stâng; *MAO,* monoaminoxidază.

apneea în somn și hiperaldosteronismul pot fi efectuate cu ușurință și ieftin cu o zi sau ceva înainte de externarea din spital.

SITUAȚII SPECIALE

Disecția aortică

Scopul inițial al terapiei medicale la pacienții cu disecție acută de aortă este reducerea atât a TA, cât și a stresului de forfecare pe aorta ruptă (prin scăderea δ P/ δ t și a contract tilității cardiace). Beta-blocantele cu acțiune scurtă, ușor de titrată, cum ar fi esmololul și labetalolul, sunt cel mai frecvent recomandate. Dacă un beta-blocant este contraindicat, se poate utiliza diltiazem. Deși nu există date din studiile clinice care să demonstreze acest lucru, multe autorități recomandă ca pacienții care prezintă o disecție acută de aortă să obțină o PAS mai mică de 120 mm Hg în 20 de minute, dacă este tolerată. [28] În general, nitroprusiatul este administrat pentru a atinge această țintă de BP. Vasodilatatoare directe, cum ar fi diazoxidul, hidralazina și minoxidilul

nu trebuie utilizate singure, deoarece aceste medicamente cresc - activitatea simpatică, agravează ischemia miocardică și cresc stresul de forfecare asupra aortei. Consultația chirurgicală trebuie obținută cât mai curând posibil.

Infarctul miocardic

Scopul principal în acest cadru este de a deschide artera coronară blocată; o varietate de medicamente pot fi utilizate pentru a scădea TA și pentru a scădea necesarul miocardic de oxigen. Beta-blocantele intravenoase și/sau nitroglicerina pot fi ambele utile. [3-10,14,21,23,24] Ca și în cazul disecției de aortă, trebuie evitată monoterapia cu vasodilatatoare directe.

Edem pulmonar/insuficiență cardiacă

Nitroglicerina sau nitroprusiatul de sodiu intravenos pot fi utilizate pentru a scădea TA. [4-10,23,24] Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) au fost utilizați pe scară largă din cauza efectelor benefice atât asupra preîncărcării, cât și asupra postîncărcării, dar pot provoca o scădere bruscă a TA care este dificil de inversat. Diureticele pot fi utilizate după cum este necesar pentru controlul volumului, dar un studiu recent controlat cu placebo nu a arătat nicio îmbunătățire a scorurilor dispneei sau a altor rezultate. [29] Mai mult, diureticele pot exacerba natriureza de presiune, pot stimula în continuare sistemul renină-angiotensină și pot provoca hiponatremie.

Accident vascular cerebral ischemic

Scăderea de rutină a TA în cazul unui accident vascular cerebral ischemic acut în evoluție nu este recomandată în prezent în SUA . Scăderea TA (mai ales dacă este rapidă sau în mare măsură) poate agrava ischemia acută și poate extinde umbra penului ischemic. Orientările naționale actuale din SUA recomandă labetalol sau nicardipină (sau un alt agent, atunci când este cazul) dacă pacientul este candidat pentru terapia de reperfuzie acută, cu excepția că TA este mai mare de 185/110 mm Hg. [30] În caz contrar, reducerea precaută a TA cu 15% în primele 24 de ore este recomandată **numai** dacă TAS este mai mare de 220 mm Hg sau TAD mai mare de 120 mm Hg. [30] În ambele cazuri, monitorizarea atentă a pacienților pentru deteriorarea neurologică este justificată. [30] Mulți medici preferă nitroprusiatul de sodiu sau esmololul, deoarece acestea au acțiune foarte scurtă și pot fi întrerupte rapid. Blocanții canalelor de calciu (CCB) pot crește presiunea intracraniană și sunt, în general, evitați la pacienții cu AVC ischemic acut.

Accident vascular cerebral hemoragic

Nimodipina, o dihidropiridină CCB cu acțiune scurtă, cu proprietăți antihipertensive slabe, se administrează pe cale orală pacienților cu hemoragie subarahnoidiană pentru a reduce spasmul arterial cerebral și resângerarea. Ghidurile actuale ale SUA pentru AVC recomandă luarea în considerare a scăderii TA la pacienții cu hemoragie cerebrală acută dacă TAS este mai mare de 220 mm Hg. [31] Pentru subiecții non-americani care s-au prezentat în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor hemoragiei intracraniene cu TA între 150 și 220 mm Hg, Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 2 (INTERACT2) a arătat că scăderea SBP la 140 mm Hg a eșuat în condiții de siguranță, și a eșuat un beneficiu major în caz de deces sau bare. p = 0,06) la 90 de zile, deși câteva obiective secundare au obținut o semnificație statistică presupusă. [32] Prin urmare, ghidurile actuale din SUA pentru AVC recomandă ca, pentru americanii cu hemoragie intracraniană acută și SBP între 150 și 220 mm Hg, să se administreze terapie antihipertensivă dacă nu există contraindicații. [31]

Preeclampsie

Sulfatul de magneziu, metildopa, hidralazina, labetalolul și, probabil, nifedipina au un istoric lung și de succes în tratamentul preeclampsiei (vezi capitolul 39). Inhibitorii de renină, inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină și nitroprus sunt contraindicați în timpul sarcinii.

Criza catecolaminelor

Feocromocitomul, o cauză foarte rară a crizei hipertensive (vezi capitolul 15), este de obicei tratat cu succes intravenos cu alfa-blocant neselectiv, fentolamină. Dacă este necesar, se poate adăuga un beta-blocant pentru a controla tahicardia. Administrarea numai a unui beta-blocant lasă receptorii alfa neblocați și poate crește brusc TA. Au fost raportate eșecuri ale tratamentului fie cu un alfa $_1$ -blocant selectiv (de exemplu, doxazosin), fie cu labetalol, un alfa, beta-blocant. Medicamentele simpatomimetice, cum ar fi fenilefrina, cocaina sau metamfetamina pot provoca, de asemenea, crize hipertensive. Fentolamina, labetalolul sau nitroprusiatul au fost fiecare folosit cu succes în această situație.

Hipertensiune arterială perioperatorie

Creșterea TA în timpul perioadei perioperatorii poate rezulta din stimularea adrenergică de la evenimentul chirurgical, modificări ale volumului intravascular sau durere sau anxietate postoperatorie (vezi capitolul 44). Cu excepția inhibitorilor ECA, pacienții își iau, de obicei, regimul antihipertensiv oral obișnuit în ambulatoriu în ziua intervenției chirurgicale, iar medicamentele orale sunt reluate cât mai curând posibil după aceea. Dacă terapia orală nu este posibilă, alte căi de administrare (de exemplu, clevidipină sau labetalol intravenos, clonidină transdermică) pot fi substituite temporar . Pacienții cu valori ale TA de 180/110 mm Hg sau mai mari, fie înainte, fie imediat după intervenție chirurgicală, au un risc mai mare de evenimente cardiace perioperatorii și adesea li se amână procedura în favoarea unei scăderi mai bune a TA în următoarele 24 de ore.

Diverse

În alte situații clinice în care creșterea majoră a TA este însoțită de hematurie macroscopică, epistaxis, modificări ale stării mentale, agitație sau anxietate severă, terapia antihipertensivă intravenoasă poate fi adecvată. Atât clonidina, cât și metandopa trebuie evitate în encefalopatia hipertensivă din cauza potențialului lor de a avea efecte adverse asupra sistemului nervos central.

Creștere majoră a tensiunii arteriale fără lezarea continuă a organelor țintă („urgență”) hipertensivă

După excluderea unei adevărate urgențe hipertensive, un istoric mai detaliat ar trebui să abordeze durata și severitatea hipertensiunii. Majoritatea acestor pacienți au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială, dar nu aderă la medicamentele lor; unii au durerea sau anxietatea ca principală problemă. [11,13,14] Profilul de medicație al pacientului trebuie revizuit, concentrându-se pe agenții antihipertensivi, dar incluzând alte medicamente eliberate pe bază de rețetă, alternative, fără prescripție medicală și recreaționale (în special cocaina). Intoxicarea fie cu alcool, fie cu droguri ilicite poate crește TA. Sevrajul acut de la unele medicamente (de exemplu, cloni dine), poate provoca hipertensiune arterială de rebound. Medicamentele simpatomimetice, cum ar fi decongestionantele, anticolinergicele, amfetaminele sau cocaina pot crește în mod acut TA.

Măsurătorile în serie ale TA trebuie obținute înainte de administrarea terapiei medicamentoase, deoarece TA scade adesea spontan; 32% dintre astfel de pacienți au avut un „răspuns satisfăcător” la 30 de minute de repaus într-o serie recentă. [33] Creșterea majoră a TA, în sine, poartă

risc redus de BCV pe termen scurt [5-10,12-14,21,22,34] ; uneori, riscul tratamentului medicamentos antihipertensiv acut este chiar mai mare. Capsulele de nifedipină sau diazoxidul intravenos pot provoca - hipotensiune arterială precipitată și imprevizibilă și accident vascular cerebral acut sau infarct miocardic; acești agenți sunt acum rar utilizați. O revizuire sistematică recentă a opțiunilor terapeutice pentru tratament în acest cadru nu a arătat diferențe de rezultat între agenți, cu tolerabilitate puțin mai bună pentru inhibitorii ACE față de CCB. [35] Majoritatea pacienților cu creșteri majore ale TA fără afectare acută a organelor țintă ar trebui tratați cu cel puțin agenți orali, cu intenția de a-și scădea TA în următoarele 24 până la 48 de ore. Reluarea unui regim anterior pe care pacientul l-a tolerat bine este o alternativă rezonabilă. Pacienții pot părăsi departamentul de urgență cu o TA crescută, atâta timp cât există un plan definit de urmărire promptă pentru reevaluare și tratare cronică. Urmărirea este foarte importantă pentru toți pacienții cu creșteri substanțiale ale tensiunii arteriale, deoarece unii pacienți confundă tratamentul oferit în situația de urgență ca un „tratament" și nu înțeleg beneficiile controlului TA pe termen lung. Prin urmare, pacienții au nevoie de o urmărire clinică atentă pentru a-și monitoriza aderarea la medicamente și modificările stilului de viață, cum ar fi evitarea tutunului, activitatea fizică, gestionarea dietei și pierderea în greutate. Aceasta este o oportunitate de a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale pe termen lung, care nu trebuie pierdut.

REZUMAT

O urgență hipertensivă este o creștere majoră a TA însoțită de afectare progresivă, acută a organului țintă, de exemplu , ischemie acută coronariană sau cerebrală, edem pulmonar, leziune renală acută, disecție aortică sau eclampsie. Această afecțiune, dacă nu este tratată, are o mortalitate foarte mare și trebuie tratată prompt cu un medicament intravenos cu acțiune scurtă, ușor de titrat, într-un cadru monitorizat. Deși TA ar trebui redusă în câteva minute până la ore, reducerea inițială a presiunii arteriale medii în primele ore nu trebuie să fie mai mare de 20% până la 25% din valoarea inițială a TA, pentru a evita hipoperfuzia organelor vitale. Odată stabiliți, pacienții ar trebui investigați mai amănunțit pentru o cauză remediabilă a hipertensiunii . Trebuie organizate o educație adecvată și o monitorizare adecvată pentru a asigura un management continuu și optim al hipertensiunii arteriale, precum și al celorlalți factori de risc cardiovascular prezenți de obicei.

Adesea, rezultatul tratamentului inadecvat al hipertensiunii preexistente, o „urgență" hipertensivă este o creștere majoră a TA fără dovezi de lezare progresivă, acută a organelor țintă. Acești pacienți ar trebui tratați ca pacienți ambulatori cu unul sau mai multe medicamente orale pentru a obține controlul TA pe parcursul zilelor. Se recomandă asigurarea unei urmăriri strânse într-un cadru ambulatoriu pentru a obține controlul TA, precum și o educație adecvată pentru a evita viitoarele prezentări „urgente". Trăsătura distinctivă majoră a adevăratei urgențe hipertensive de „urgența hipertensivă" este prezența leziunii acute a organelor țintă în curs de desfășurare, nu gradul de creștere a TA în sine.

Referințe

1. Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. Prevalența și controlul hipertensiunii în rândul adulților: Statele Unite, 2011-2014. Rezumat de date NCHS, nr. 220. Hyattsville, MD: Centrul Național pentru Statistică în Sănătate; Noiembrie, 2015. www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db220.pdf .
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral—Actualizare 2016. Un raport de la Asociația Americană a Inimii. *Circulația* . 2016;133:e38-e60.
3. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, et al. De la hipertensiune malignă la hipertensiune - MOD: o definiție modernă pentru o urgență veche, dar încă periculoasă. *J Hum Hipertens* . 2016;30:463-466.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Orientări ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *Eur Heart J* . 2013;34:2159-2219.
5. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, et al. pentru Grupul de lucru pentru hipertensiune arterială, prevenire, reabilitare al Societății Italiene de Cardiologie, Societa' Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. O actualizare privind urgențele și urgențele hipertensive. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* . 2015;16:372-382.
6. Agabiti-Rosei E, Salvetti M, Farsang C. Buletinul Științific al Societății Europene de Hipertensiune: tratamentul urgențelor și urgențelor hipertensive. *J Hipertens* . 2006;24:2482-2485 (disponibil de asemenea în *Blood Press* . 2006; 15: 255-256).
7. Adebavo O, Rogers RL. Urgențe hipertensive în departamentul de urgență. *Emerg Med Clin North Am* . 2015;33:539-551.
8. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, et al. Urgențele hipertensive cardiovasculare . *Curr Hypertens Rep* . 2015;17:5.
9. Wolf SJ, Lo B, Shih RD, Smith MD, Fesmire FM. Comitetul pentru Politici Clinice a Colegiului American al Medicilor de Urgență. Politica clinică: probleme critice în evaluarea și managementul pacienților adulți din secția de urgență cu tensiune arterială crescută asimptomatică. *Ann Emerg Med* . 2013;62:59-68.
10. Pak KJ, Hu T, Fee C, Wang R, Smith M, Bazzano LA. Hipertensiunea acută: o revizuire sistematică și o evaluare a liniilor directoare. *Ochsner* J. 2014;14:655-663.
11. Saguner AM, Dür S, Perrig M, et al. Factori de risc care promovează crizele hipertensive: dovezi dintr-un studiu longitudinal. *Sunt J hipertens* . 2010;23:775-780.
12. DeFelice A, Willard J, Lawrence J, et al. Riscurile asociate cu studiile clinice antihipertensive pe termen scurt controlate cu placebo: o meta-analiză descriptivă. *J Hum Hipertens* . 2008;22:659-668.
13. Levy PD, Mahn JJ, Miller J, și colab. Tratamentul tensiunii arteriale și rezultatele la pacienții hipertensivi fără afectare acută a organelor țintă: o cohortă retrospectivă. *Am J Emerg Med* . 2015;33:1219-1224.
14. Goldberg EM, Shah K, Shavne P. O abordare bazată pe dovezi pentru gestionarea tensiunii arteriale crescute asimptomatice în departamentul de urgență. *Emerg Med Pract* . 2015;17:1-24.
15. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Valoarea funduscopiei de rutină la pacienții cu hipertensiune arterială: revizuire sistematică. *BMJ* . 2005;331:73-76.
16. Amraoui F, van Montfrans GA, van den Born BJ. Valoarea examenului retinian în encefalopatia hipertensivă. *J Hum Hipertens* . 2010;24:274-279.
17. Henderson AD, Biousse V, Newman NJ, Lamirel C, Wright DW, Bruce BB. Retinopatie hipertensivă de gradul III sau IV cu tensiune arterială crescută sever. *West J Emerg Med* . 2012;13:529-534.
18. Shavit L, Reinus C, Slotkl I. Insuficiență renală severă și hemoliză microangiopatică indusă de hipertensiune arterială malignă—Serii de cazuri și revizuire a literaturii. *Clin Nephrol* . 2010;73:147-152.
19. Gonzàles R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malign nant hypertension. *Transplant Nephrol Dial* . 2010;25:3266-3272.
20. Blumenfeld JD, Laragh JH. Managementul crizelor hipertensive: baza științifică pentru deciziile de tratament. *Sunt J hipertens* . 2001;14:1154-1167.
21. Cherney D, Straus S. Managementul pacienților cu urgențe hipertensive și urgențe : o revizuire sistematică a literaturii. *J Gen Intern Med* . 2002;17:937-945.
22. Vadera R. Terapia cu medicamente antihipertensive scade morbiditatea sau mortalitatea la pacientii cu o urgenta hipertensiva? *Ann Emerg Med* . 2011;57:64-65.
23. Perez MI, Musini VM. Intervenții farmacologice pentru urgențe hipertensive: o revizuire sistematică Cochrane. *J Hum Hipertens* . 2008;22:596-607 (disponibil și ca *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23:CD003653).
24. Padilla Ramos A, Varon J. Agenți actuali și mai noi pentru urgențe hipertensive. *Curr Hypertens Rep* . 2014;16:450.
25. Keating GM. Clevidipina: o revizuire a utilizării sale pentru gestionarea tensiunii arteriale în mediile perioperatorii și de terapie intensivă. *Droguri* . 2014;74:1947-1960.
26. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam - un agonist selectiv al receptorilor dopaminergici periferici pentru tratamentul hipertensiunii arteriale severe. *N Engl J Med* . 2001; 345:1548-1555.
27. Börgel J, Springer S, Ghafoor J, et al. Cauze secundare nerecunoscute ale hipertensiunii arteriale la pacienții cu urgență/urgență hipertensivă: prevalență și co-prevalență. *Clin Res Cardiol* . 2010;99:499-506.
28. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM ghiduri pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală aortică toracică: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Colegiul American de Radiologie, Societatea Americană de Radiologie, Societatea Americană de Radiologie Angiografie și intervenții cardiovasculare, Societatea de Radiologie Intervențională, Societatea Chirurgilor Toracici și Societatea de Medicină Vasculară. *Circulația* . 2010;121:e266-e369.
29. Holzer-Richling N, Holzer M, Herkner H, et al. Studiu randomizat controlat placebo al furosemidului privind percepția subiectivă a dispneei la pacienții cu edem pulmonar din cauza crizei hipertensive. *Cur J Clin Invest* . 2011;41:627-634.
30. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Ghid pentru gestionarea timpurie a pacienților cu AVC ischemic acut: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2013;44:870-947.
31. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS și colab. Ghid pentru gestionarea hemoragiei intracerebrale spontane: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. *Accident vascular cerebral* . 2015;46:2032-2060.
32. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. în numele anchetatorilor INTERACT2. Scăderea rapidă a tensiunii arteriale la pacienții cu hemoragie intracerebrală acută. *N Engl J Med* . 2013;368:2355-2365.
33. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, et al. pentru Programul REHASE. Urgențele hipertensive în secția de urgență: evaluarea răspunsului tensiunii arteriale la repaus și la medicamentele antihipertensive cu profiluri diferite. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:662-667.
34. Vicek M, Bur A, Woisetschläger C, Herkner H, Laggner AN, Hirschl MM. Asocierea dintre urgențele hipertensive și evenimentele cardiovasculare ulterioare la pacienții cu hipertensiune arterială. *J Hipertens* . 2008;26:657-662.
35. Souza LM, Riera R, Saconato H, Demathé A, Atallah AN. Medicamente orale pentru urgențe hipertensive: revizuire sistematică și meta-analiză. *Sao Paulo Med* J. 2009;127:366-372.

SECȚIUNEA VIII

PROBE REZULTATE

47 Meta-analize ale studiilor de scădere a tensiunii arteriale și colaborarea studiilor privind tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale

Kazem Rahimi și Vlado Perkovic

În ultimele câteva decenii, meta-analizele au fost esențiale pentru progresul cunoștințelor într-o gamă largă de specialități medicale. „Utilizarea conștientă, explicită și judicioasă" a dovezilor furnizate de această tehnică stă acum la baza unei mari practici clinice și permite clinicienilor să ia decizii cu adevărat informate cu privire la cel mai bun mod de a oferi îngrijiri pentru multe tipuri diferite de pacienți. [1] În domeniul bolilor cardiovasculare (CV), metaanalizele efectelor diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale (TA) au permis interpretarea integrată a efectelor diferitelor abordări terapeutice și au furnizat estimări precise ale efectelor scăderii TA asupra evenimentelor CV majore, inclusiv accidentul vascular cerebral și boala coronariană (CHD). Ca rezultat, practicienii sunt acum mai bine informați cu privire la implicațiile alegerilor lor de tratament pentru scăderea TA decât aproape orice alt mod de terapie la care au acces. De exemplu, metaanalizele au permis să se determine dacă există sau nu diferențe importante între clasele de medicamente în ceea ce privește protecția pe care o oferă împotriva diferitelor tipuri de evenimente CV grave și să se identifice dacă beneficiile obținute variază în funcție de caracteristicile importante ale pacienților, cum ar fi riscul, vârsta, sexul și prezența sau absența bolii subiacente. Acest capitol evidențiază câteva caracteristici cheie ale meta-analizelor și raportează principalele constatări din cele mai recente meta-analize mari, inclusiv cele din Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale (BPLTTC).

META-ANALIZE

Termenul de *meta-analiză* descrie procedura statistică prin care rezultatele mai multor studii diferite care abordează aceeași întrebare sau o întrebare asociată sunt combinate într-un efort de a obține un răspuns mai precis și mai de încredere la întrebarea investigată. [2] Tehnica poate fi utilizată pentru rezumarea cantitativă a datelor dintr-o serie de modele de studiu diferite (atât observaționale, cât și intervenționale), de obicei prin

identificarea studiilor relevante într-o revizuire sistematică a literaturii. Meta-analizele studiilor controlate randomizate au fost deosebit de utile deoarece, deși estimările individuale furnizate de studiile de dimensiuni mici sau modeste pot fi imprecise, estimările nu sunt de obicei părtinitoare, atâta timp cât studiile individuale sunt efectuate în mod corespunzător. Astfel, rezultatul combinat al studiilor controlate randomizate relevante, de înaltă calitate ar trebui să ofere atât o estimare mai precisă, cât și mai exactă a efectului real al intervenției investigate, în comparație cu constatările din studiile individuale. Pe lângă faptul că oferă un răspuns mai fiabil la întrebarea originală de cercetare pusă de studiile individuale și oferă claritate în domeniile în care pot exista studii individuale care pot părea inconsecvente, meta-analizele mari au adesea puterea statistică de a depăși acele întrebări inițiale prin investigarea întrebărilor complementare referitoare la efectele tratamentului în subgrupuri importante de pacienți sau asupra - rezultatelor investigate mai puțin frecvent.

În cele din urmă, orice meta-analiză va avea diferențe în caracteristicile studiilor incluse; de exemplu, studiile care abordează efectele diferitelor regimuri de scădere a TA asupra evenimentelor CV majore au fost frecvent combinate, dar au inclus participanți destul de variați și durate de urmărire semnificativ diferite. De asemenea, există multe studii care investighează efectele regimurilor bazate pe o clasă de medicamente în comparație cu alta, dar medicamentele specifice utilizate și regimurile de dozare utilizate variază între ele. Dacă astfel de diferențe în caracteristicile testelor întăresc sau slăbesc în cele din urmă rezultatele meta-analizei a fost subiectul unor discuții considerabile. În general, se pare că disponibilitatea mai multor studii diferite cu caracteristici diferite probabil întărește, mai degrabă decât slăbește, concluziile. În special, se poate explora constanta efectelor tratamentului în diferite subgrupuri de participanți și diferite grupări de studii, dacă este inclusă o serie de studii similare, dar nu identice.

Valoarea meta-analizelor depinde de calitatea și domeniul de aplicare al studiilor individuale incluse în acestea. Pentru a obține estimări imparțiale ale efectului tratamentului într-o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, este esențial ca studiile incluse în meta-analiză să fie impartite individual și colectiv. Este bine stabilit că studiile cu rezultate neconcludente sau nefavorabile nu sunt publicate la fel de frecvent ca și studiile cu rezultate pozitive (de exemplu, părtinire de publicare), iar excluderea sistematică a studiilor neutre sau negative nepublicate ar putea avea ca rezultat că estimările efectului dintr-o meta-analiză sunt părtinitoare către un rezultat pozitiv. [3] Meta-analizele bazate exclusiv pe date publicate și făcute fără cooperarea industriei sau a investigatorilor principali în domeniu sunt relativ ușor de efectuat, dar pot fi în mod special predispuse la părtinire de publicare. În schimb, proiectele de meta-analiză care consumă mai mult resurse, conduse de rețele de colaborare mari și bine informate, sunt mai puțin supuse prejudiciului de publicare. Exemple de astfel de meta-analize colaborative sunt cele realizate de Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale, [4-11.] Colaborarea cercetătorilor de tratament al colesterolului, [12] și Colaborarea Trialistilor de Tratament Antitrombotic. [13] Natura prospectivă și cuprinzătoare a unor astfel de proiecte limitează potențialul de părtinire, deoarece deciziile majore cu privire la analiză și raportare sunt adesea specificate *înainte ca* rezultatele oricăruia dintre studiile contributive să fie cunoscute sau înainte ca analizele comune să fie efectuate, iar eforturile majore ale grupului larg de colaborare asigură identificarea tuturor studiilor relevante. Cu acorduri puternice de colaborare, există, de asemenea, un domeniu de aplicare considerabil îmbunătățit pentru standardizarea definițiilor rezultatelor și partajarea seturilor de date individuale specifice pacientului, cu avantaje analitice corespunzătoare.

Următoarele secțiuni subliniază constatările din meta -analize mari ale diferitelor regimuri de scădere a TA, care ne-au ajutat să ne modelăm cunoștințele despre efectele lor asupra evenimentelor CV majore.

COLABORAREA TRIALISTLOR DE TRATAMENTE DE SCADERE A PRESIUNII ARTERIALE

BPLTTC este o colaborare internațională care implică principalii - anchetatori ai studiilor randomizate mari de regimuri de scădere a TA. Colaborarea a fost stabilită în 1995 cu scopul larg de a oferi cele mai fiabile dovezi posibile despre efectele medicamentelor utilizate în mod obișnuit pentru scăderea tensiunii arteriale asupra evenimentelor CV majore, utilizând meta-analize prospective ale studiilor randomizate. Meta-analizele sunt toate efectuate și raportate în conformitate cu protocoalele [4] care prespecifică întrebările de cercetare , criteriile de eligibilitate pentru studii, rezultatele, principalele comparații ale tratamentului și planurile de analiză.

Studiile sunt eligibile pentru includerea în BPLTTC dacă îndeplinesc unul dintre următoarele criterii: (1) alocarea aleatorie a pacienților la regimuri bazate pe diferiți agenți de scădere a TA, (2) alocarea aleatorie a pacienților la un agent de scădere a TA sau placebo sau (3) alocarea aleatorie a pacienților la diferite obiective de TA. În plus, studiile eligibile trebuie să aibă o urmărire minimă (planificată) de 1000 de ani-pacient per braț de tratament. Deși studiile cu atribuire factorială la alte intervenții, cum ar fi tratamentul de scădere a colesterolului , sunt eligibile pentru includere, studiile în care tratamente suplimentare sunt atribuite în comun cu tratamentul de scădere a TA nu sunt eligibile, deoarece aceste alte tratamente acționează ca potențiali factori de confuzie. Pentru ciclul inițial al colaborării , studiile nu ar fi putut publica sau prezenta rezultatele principale ale studiilor înainte de înființarea Colaborării în 1995. Cu toate acestea, mai recent colaborarea și-a lărgit domeniul de aplicare cu scopul de a aborda unele dintre întrebările cheie rămase legate de siguranța și eficacitatea scăderii tensiunii arteriale.

O caracteristică cheie a colaborării este aceea că adună date la nivel de participant individual de la fiecare studiu participant, ori de câte ori este posibil. Cele trei avantaje cheie ale unor astfel de meta-analize ale datelor despre participanți individuali sunt (1) beneficiul

efectuarea verificării detaliate a datelor, (2) oportunitatea de a stratifica mai bine participanții în subgrupuri importante folosind o abordare consecventă între studii și (3) posibilitatea de analiză a timpului până la eveniment, care mărește puterea statistică, iar metaanalizele tabelare standard bazate pe datele agregate ale participanților nu sunt disponibile. Conform acordurilor inițiale, datele solicitate de la anchetatori au inclus caracteristicile participanților înregistrate la screening sau randomizare, măsurători selectate efectuate în timpul urmăririi și detalii despre apariția tuturor rezultatelor prespecificate în timpul perioadei de urmărire programată. În cel de-al treilea ciclu de colectare a datelor, care a început în 2014, tuturor colaboratorilor noi și existenți li sa cerut să partajeze setul complet de date ale studiului, dacă este posibil, pentru a facilita o serie de noi analize referitoare la siguranța și eficacitatea scăderii tensiunii arteriale.

De la înființarea sa, BPLTTC a raportat constatările efectelor generale ale diferitelor regimuri de scădere a TA la o gamă largă de pacienți cu risc de boală CV, precum și efectele în subgrupuri specifice de pacienți clasificate în funcție de vârsta pacientului, sex, TA inițială, risc CV inițial și prezența sau absența diabetului zaharat (DM). În paralel, au existat și alte meta-analize la scară largă ale scăderii TA care au completat baza de dovezi care a fost generată de colaborare.

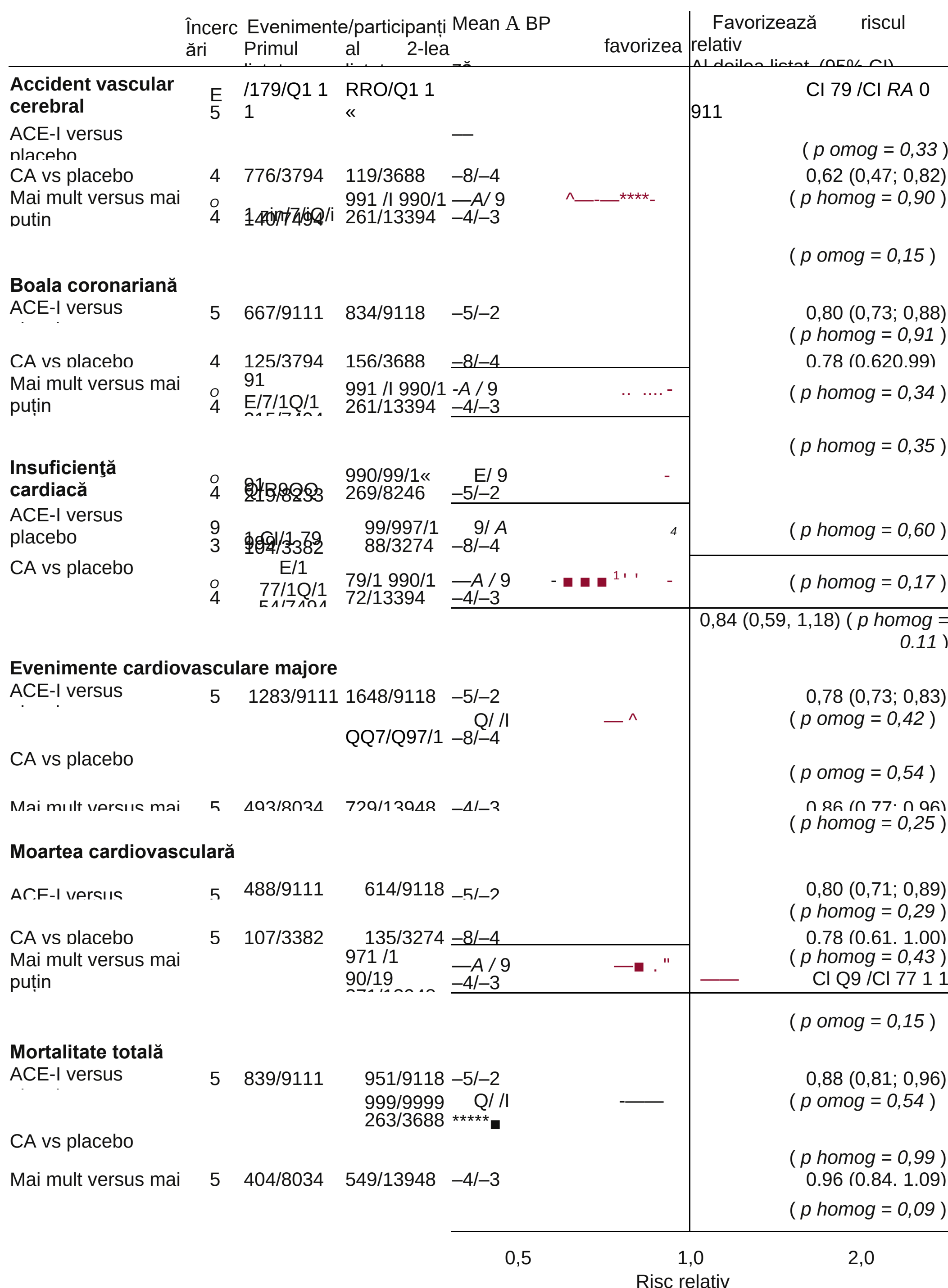
EFECTE GLOBALE ALE Scăderii TENSIUNII ARTERIALE PRIN PACIENȚII CU RISC MARE CU TENSIUNE CRESCĂ

Al doilea ciclu de BPLTTC a raportat efecte generale actualizate ale diferitelor regimuri de scădere a TA asupra evenimentelor CV majore, pe baza datelor din 29 de studii și aproape 160.000 de pacienți. În majoritatea studiilor, pacienții au fost selectați pe baza TA ridicată și a unui factor de risc CV suplimentar, cum ar fi DZ, boala renală sau vârsta crescută. Vârsta medie generală a participanților a fost de 65 de ani și puțin peste jumătate (52%) erau bărbați. Durata medie a urmăririi pentru studiile contributive a variat între 2,0 și 8,4 ani, rezultând peste 700.000 de ani-pacient de urmărire.

Această analiză a arătat că, în comparație cu placebo, reduceri semnificative ale riscului de accident vascular cerebral (28%-38%) și CHD (22%) ar putea fi realizate cu regimuri bazate pe inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocante ale canalelor de calciu (CCB) (Fig. 47.1) . În studiile care au randomizat pacienții pentru a primi fie regimuri de scădere a tensiunii arteriale mai intense (ținte mai scăzute) fie mai puțin intensive, a existat, de asemenea, o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral și o tendință nesemnificativă către beneficii pentru CHD cu o reducere mai intensă a TA. Evenimentele de insuficiență cardiacă (IC) au fost definite ca cele care au dus la deces sau internare în spital , iar analizele au demonstrat un efect protector împotriva acestor evenimente de la regimurile bazate pe inhibitori ai ECA în comparație cu placebo (18%), o tendință nesemnificativă spre efecte nocive pentru regimurile bazate pe CCB și o tendință nesemnificativă către beneficii pentru regimurile care vizează obiective de TA mai scăzute.

Peste 17.000 de evenimente CV majore (un rezultat compozit care cuprinde accidente vasculare cerebrale, CHD și evenimente IC plus deces din orice cauză CV) au contribuit la analizele de ansamblu (vezi Fig. 47,1). Au existat reduceri semnificative ale riscului acestei - măsurători rezumative a rezultatului cu tratamentul activ bazat fie pe inhibitori ai ECA (22%), fie pe BCC (18%) comparativ cu placebo și pentru regimuri mai intensive în comparație cu regimuri mai puțin intensive (14%). Pentru evenimentele fatale atribuite CV-ului sau tuturor cauzelor, regimurile bazate pe inhibitori ECA au redus riscul de deces cu 20% sau, respectiv, 12%, comparativ cu placebo. A existat, de asemenea, o tendință către mai puține decese CV cu regimurile bazate pe CCB. Cu toate acestea, nu a existat nicio dovadă clară a reducerii riscului de evenimente CV fatale sau deces din orice cauză, cu regimuri care vizează obiective mai mici ale TA.

Aceste constatări de la BPLTTC au fost confirmate și extinse de alte meta-analize la scară largă. Într-un raport bazat pe date agregate din 123 de studii cu 613.815

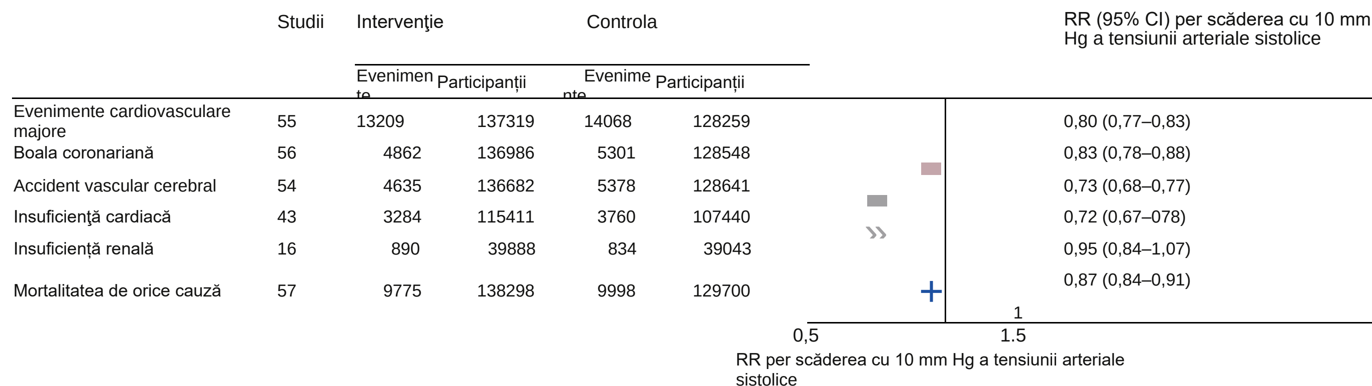


SMOCHIN. 47.1 Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și ale antagonistului de calciu (AC) în comparație cu placebo și mai intens în comparație cu regimurile mai puțin intensive de scădere a tensiunii arteriale asupra riscurilor de rezultate vasculare majore și de deces. * Diferența medie generală a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) în timpul urmăririi în grupul tratat activ în comparație cu grupul de control, calculată prin cântărirea diferenței observate în fiecare studiu care contribuie la numărul de indivizi din studiu. Valorile negative indică niveluri medii mai scăzute ale tensiunii arteriale de urmărire în primele grupuri de tratament enumerate (adică, inhibitori ACE, CA, mai mult). *ACE-I,* inhibitor ACE; *CI,* intervale de încredere; regim de scădere a tensiunii arteriale *mai intens,* mai intens; regim *mai puțin, mai puțin intensiv de scădere a tensiunii arteriale. (Adaptat din Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale . Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultate ale analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale trialurilor randomizate.* Lancet. *2003;362:1527-1535.)*

Participanții randomizați, reducerile riscului relativ (RR) au fost proporționale cu magnitudinea reducerilor obținute ale tensiunii arteriale, iar reducerea la fiecare 10 mm Hg a TA sistolică a redus semnificativ riscul de evenimente majore de boală cardiovasculară (RR 0,80, interval de încredere 95% [IC] 0,77 până la 0,83), boala coronariană (0,88, 0,88, 0,80, 0,80, 0,83). (0.73, 0.68 la 0.77) și insuficiența cardiacă (0.72, 0.67 la 0.78), care, în populațiile studiate, au condus la o reducere semnificativă de 13% în mortalitatea de orice cauză (0,87, 0,84 până la 0,91). Cu toate acestea, nu a fost găsit niciun efect clar asupra riscului de apariție a insuficienței renale (0·95, 0.84 până la 1.07) (Fig. 47.2)

COMPARAȚII ÎNTRE DIFERITE CLASE DE MEDICAMENTE

În BPLTTC, au fost observate efecte protectoare semnificativ mai mari asupra AVC pentru regimurile bazate pe CCB,



SMOCHIN. 47.2 Efecte standardizate ale unei reduceri cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice. *RR, risc relativ. (De la Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a decesului: o revizuire sistematică și meta-analiză.* Lancet. *2016;387;957-967.)*

în comparaţie atât cu terapia convenţională (diuretice/beta-blocante) cât și cu inhibitorii ECA, în ciuda diferenţelor minime de TA între grupurile randomizate (Fig. 47.3) . Deși a existat un efect protector similar la limită mai mare asupra accidentului vascular cerebral pentru regimurile bazate pe diuretice/beta-blocante în comparaţie cu inhibitorii ECA, valoarea medie a TA mai mică cu 2 mm Hg în grupul cu diuretice/beta-blocante a explicat probabil acest lucru.

Nu a existat nicio dovadă a vreunei diferenţe între regimurile active în protecţia oferită împotriva CHD (vezi Fig. 47,2) . A existat o anumită eterogenitate între studiile care au contribuit la estimarea comună pentru compararea inhibitorilor ACE versus CCB pentru acest rezultat. Acest lucru a fost atribuit unui studiu [14] dar nici excluderea acestui studiu din modelul cu efecte fixe și nici utilizarea unui model cu efecte aleatoare nu au modificat concluziile pentru acest rezultat. Aceste date oferă un sprijin substanţial pentru vederile anterioare necantitative ale studiilor, [15,16] respingând astfel afirmaţiile privind creșterile mari ale riscului coronarian la pacienţii hipertensivi trataţi cu CCB. Cu toate acestea, în comparaţie cu regimurile bazate pe CCB, cele bazate pe diuretice și/sau beta-blocante și pe inhibitori ECA au produs reduceri mai mari ale riscului de IC. Aceste diferenţe nu au putut fi atribuite efectelor diferite ale regimurilor asupra controlului TA și par a fi mediate printr-un mecanism alternativ. De asemenea, deoarece evenimentele IC au fost limitate la cele care au dus la deces sau spitalizare , efectele secundare minore ale CCB, cum ar fi edemul periferic, nu ţin cont de această constatare. Analizele separate ale studiilor care au folosit agenţi dihidropiridinici și ale celor care au folosit agenţi nondihidropiridinici nu au arătat efecte diferite pentru acest rezultat.

Nu au existat diferenţe semnificative între regimurile bazate pe oricare dintre agenţii activi (inhibitori ECA, CCB sau diuretice și/sau beta-blocante) pentru oricare dintre rezultatele compozite. Intervalele de încredere în jurul estimărilor efectului tratamentului au fost foarte înguste, reflectând multe mii de evenimente disponibile pentru aceste analize.

O meta-analiză tabelară recentă a studiilor de scădere a TA a investigat, de asemenea, efectul comparativ al diferitelor clase de medicamente. Similar cu abordarea adoptată de BPLTTC, analizele nu au fost standardizate pentru diferenţa de scădere a TA obţinută, pentru a ţine cont de posibilele efecte non-mediate de TA, de un potenţial mai mare de scădere a TA sau de o tolerabilitate mai bună a unei clase de medicamente faţă de altele. Acest studiu a examinat posibilele diferenţe ale efectelor fiecărei clase de medicamente, comparând studiile care au testat o anumită clasă de medicamente (inhibitori ECA, ARA, beta-blocante, diuretice și CCB) faţă de toate celelalte clase la care a avut. fost comparat. Acesta a arătat că diferite clase de medicamente au avut o eficienţă în mare măsură comparabilă în prevenirea diferitelor rezultate (Fig. 47.4) .

Cu toate acestea, beta-blocantele au părut mai puţin eficiente decât alte medicamente în prevenirea bolilor cardiovasculare majore (BCV) (1,17, 1,11 până la 1,24), accidentului vascular cerebral (1,24, 1,14 până la 1,35) și insuficienţei renale (1,19, 1,05 până la 1,34), cu dovezi de prevenire a mortalităţii care sugerează toate eficacitatea utilizării. (1.06, 1.01 până la 1.12). CCB au părut superioare altor clase pentru prevenirea accidentului vascular cerebral (0,90, 0,85 până la 0,95), dar inferioare altor clase pentru prevenirea insuficienţei cardiace (1,17, 1,11 până la 1,24). Diureticele au fost superioare altor clase pentru prevenirea insuficienţei cardiace (0,81, 0,75 până la 0,88). Deși aceste constatări au fost în mare măsură în concordanţă cu BPLTTC, studiul nu a avut acces la datele individuale ale participanţilor și nu a avut informaţii despre alte medicamente BP concomitente care ar putea modifica efectele tratamentului. Prin urmare, dacă există sau nu diferenţe de clasă importante între subgrupurile de pacienţi nu poate fi exclus și necesită o analiză suplimentară cu date suplimentare pe care BPLTTC le investighează în prezent.

EFECTE DEPENDENTE DE PRESIUNEA ARTERIALĂ ȘI EFECTE INDEPENDENTE DE PRESIUNEA ARTERIALĂ ALE TRATAMENTULUI TENSIUNII ARTERIALE

Studii observaţionale ample, imparţial, au demonstrat relaţia directă și continuă dintre TA și riscul CV; o asociaţie care se extinde la niveluri de TA considerate în mod tradiţional drept „normotensive". În analizele de ansamblu BPLTTC, diferenţele medii ponderate de TA între grupurile randomizate ale fiecărei comparaţii de tratament trasate în raport cu riscurile relative cumulate pentru fiecare rezultat au arătat o asociere directă și continuă între magnitudinea diferenţei de TA și dimensiunea reducerii riscului relativ (Fig. 47.5) . Asocierea a fost consecventă pentru toate rezultatele CV, cu excepţia HF pentru care BPLTTC ar fi putut lipsi de putere. O metaregresie tabelară recentă a demonstrat că reducerile relative ale riscului pentru BCV majore, accident vascular cerebral, insuficienţă cardiacă și mortalitate de toate cauzele au fost proporţionale cu magnitudinea reducerii tensiunii arteriale realizată (toate $p < 0,05$) (Fig. 47.6) .

Rezultatele meta-regresiei au fost de o semnificaţie limită pentru CHD ($p = 0,058$) și nesemnificative pentru insuficienţa renală ($p = 0,09$).

Aceste analize au fost esenţiale pentru a demonstra că scăderea tensiunii arteriale în sine a reprezentat o mare parte din beneficiul tratamentului cu clase de medicamente utilizate în mod obișnuit. Cu toate acestea, acest lucru nu exclude posibilitatea ca diferite - medicamente care scad TA să aibă unele beneficii relevante dincolo de

	Încercări	Evenimente/participanți Primul listat	al 2-lea listat	TA medie A (mm Hg)*	Favoruri Primul listat	Favoruri al 2-lea listat	Risc relativ (IC 95%)
Accident vascular cerebral							
ACE-I vs. D/BB	5	984/20195	1178/26358	+ 2/0			1,09 (1,00, 1,18) (*p homog = 0,13*)
CA vs. D/BB	9	999/31031	1358/37418	+ 1/0			0,93 (0,86,1,00) (*p homog = 0,67*)
ACE-I vs CA	5	701/12562	622/12541	+ 1/ + 1		0	1,12 (1,01, 1,25) (*p homog = 0,20*)
Boala coronariană							
ACE-I vs. D/BB	5	1172/20195	1658/26358	+ 2/0			0,98 (0,91;1,05) (*p homog = 0,21*)
CA vs. D/BB	9	1394/31031	1840/37418	+ 1/0			1,01 (0,94, 1,08) (*p homog = 0,48*)
ACE-I vs CA	5	907/12562	948/12541	+ 1/ + 1			0,96 (0,88;1,04) (*p homog = 0,01*)
Insuficiență cardiacă							
ACE-I vs. D/BB	3	547/12498	809/18652	+ 2/0			1,07 (0,96;1,19) (*p homog = 0,43*)
CA vs. D/BB	7	732/23425	850/29734	+ 1/0			1,33 (1,21,1,47) (*p homog = 0,92*)
ACE-I vs CA	4	502/10357	609/10345	+ 1/ + 1	o		0,82 (0,73;0,92) (*p homog = 0,75*)
Evenimente cardiovasculare majore							
ACE-I vs. D/BB	6	2581/20631	3450/26799	+ 2/0			1,02 (0,98, 1,07) (*p homog = 0,31*)
CA vs. D/BB	9	2998/31031	3839/37418	+ 1/0			1,04 (0,99; 1,08) (*p homog = 0,91*)
ACE-I vs CA	5	1953/12562	2011/12541	+ 1/ + 1			0,97 (0,92, 1,03) (*p homog = 0,22*)
Moartea cardiovasculară							
ACE-I vs. D/BB	6	1061/20631	1440/26799	+ 2/0			1,03 (0,95, 1,11) (*p homog = 0,36*)
CA vs. D/BB	9	1237/31031	1584/37418	+ 1/0			1,05 (0,97, 1,13) (*p homog = 0,33*)
ACE-I vs CA	5	870/12562	840/12541	+ 1/ + 1			1,03 (0,94, 1,13) (*p homog = 0,56*)
Mortalitate totală							
ACE-I vs. D/BB	6	2176/20631	3067/26799	+ 2/0			1,00 (0,95, 1,05) (*p homog = 0,76*)
CA vs. D/BB	9	2527/31031	3437/37418	+ 1/0			0,99 (0,95, 1,04) (*p homog = 0,71*)
ACE-I vs CA	6	1763/12998	1683/12758	+ 1/ + 1			1,04 (0,98; 1,10) (*p homog = 0,68*)

0,5 1,0 2,0
Risc relativ

SMOCHIN. 47.3 Efectele regimurilor de scădere a tensiunii arteriale bazate pe diferite clase de medicamente asupra riscurilor de rezultate vasculare majore și de deces. *ACE,* enzimă de conversie a angiotensinei; *ACE-I,* inhibitor ACE; *CA,* regim pe bază de antagoniști de calciu; *D/BB,* regim pe bază de diuretice sau beta-blocante. *În general, diferența medie a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) în timpul urmăririi în grupul căruia i s-a atribuit primul tratament enumerat în comparație cu grupul căruia i-a fost atribuit cel de-al doilea tratament, calculată prin ponderarea diferenței observate în fiecare studiu care contribuie la numărul de indivizi din studiu. Valorile pozitive indică o tensiune arterială medie de urmărire mai mare în primul grup de tratament enumerat în comparație cu cel de-al doilea grup de tratament (adică, pentru toate, cu excepția tensiunii arteriale diastolice, în comparația antagoniștilor de calciu cu diuretice/beta-blocante). *(Adaptat din Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultate ale analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale trialurilor randomizate.* Lancet. *2003;362:1527-1535.)*

efectele lor de scădere a TA, în special în rândul anumitor subgrupuri de pacienți.

EFECTE ÎN SUBGRUPURI IMPORTANTE DE PACIENȚI

Analizele de subgrup au fost concepute pentru a investiga dacă au existat diferențe importante în efectele diferitelor regimuri de scădere a TA în anumite grupuri de pacienți.

Efecte la pacienții cu risc inițial diferit de boli cardiovasculare

Meritele de a baza deciziile de tratament pentru prevenirea BCV pe riscul absolut prezis de boală, mai degrabă decât pe nivelul unui singur factor de risc, au fost discutate de zeci de ani. Cu toate acestea, dovezile care susțin alocarea scăderii TA pe riscul absolut prezis

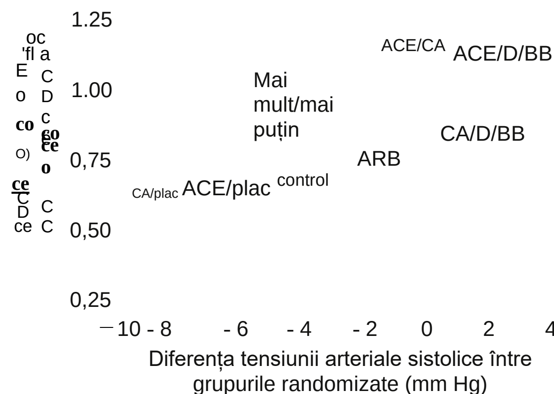
	Studii	Tensiunea arterială sistolică inițială	Intervenție		Controla		RR (95% CI) per scăderea cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice
			Participanți la evenimente		Participanți la evenimente		
Evenimente cardiovasculare majore							
Boala cardiovasculară	18	140	5382	41891	5903	41234	0,77 (0,71–0,81)
Fără boală cardiovasculară	8	150	366	11076	509	10469	0,74 (0,67–0,83)
Total							0,76 (0,72–0,81)
Test pentru interacțiune: *p* =0,63							
Boala coronariană							
Boala cardiovasculară	17	139	1909	43656	2153	43004	0,73 (0,64–0,82)
Boala nocardiovasculară	5	148	50	4588	33	4000	0,85 (0,55–1,32)
Total							0,74 (0,65–0,83)
Test pentru interacțiune *p* =0,51							
Accident vascular cerebral							
Boala cardiovasculară	17	140	2228	41574	2594	40919	0,74 (0,67–0,81)
Fără boală cardiovasculară	6	155	102	6670	148	6489	0,75 (0,63–0,89)
Total							0,74 (0,68–0,81)
Test pentru interacțiune: *p* =0,90							
Insuficiență cardiacă							
Boala cardiovasculară	11	138	1164	36008	1391	35340	0,66 (0,56–0,79)
Fără boală cardiovasculară	4	154	52	5630	67	5449	0,77 (0,59–1,00)
Total							0,69 (0,60–0,80)
Test pentru interacțiune: *p* =0,36							
Insuficiență renală							
Fără boală cardiovasculară	1	136	99	2623	88	2646	
Total							
Test pentru interacțiune: nu se aplică pentru un singur studiu							
Mortalitatea de orice cauză							
Boli cardiovasculare	19	139	3711	44819	3888	44170	0,90 (0,83–0,98)
Fără boală cardiovasculară	6	149	315	9368	393	9195	0,84 (0,75–0,93)
Total							0,87 (0,82-0,93)
Test pentru interacțiune: *p* =0,30							

0,51 1 2 3

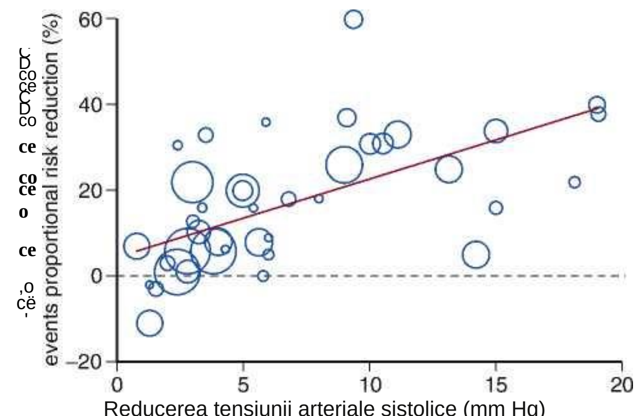
RR per 10 mm Hg reducerea tensiunii arteriale sistolice

Favorizează intervenția Favorizează controlul

SMOCHIN. 47.4 Efecte standardizate ale unei scăderi cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice stratificate după istoricul bolilor cardiovasculare. Datele sunt stratificate pe subgrupuri în care toți (boală cardiovasculară) sau niciunul (nicio boală cardiovasculară) dintre participanți au avut un istoric de boală cardiovasculară la momentul inițial. Un subgrup de boală cardiovasculară nu este prezentat pentru insuficiență renală deoarece niciun studiu care a raportat insuficiența renală nu a raportat o analiză stratificată în funcție de prezența bolii cardiovasculare. *RR,* Risc relativ. *(De la Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a decesului: o revizuire sistematică și meta-analiză.* Lancet. *2016;387;957-967.)*



SMOCHIN. 47.5 Asocierea diferențelor de tensiune arterială între grupurile randomizate și riscul de evenimente cardiovasculare majore. Casetele sunt reprezentate grafic la estimarea punctuală a efectului pentru riscul relativ al evenimentului și tensiunea arterială medie de urmărire în primul grup, în comparație cu cel de-al doilea grup. Liniile verticale reprezintă intervale de încredere de 95%. *ACE,* regim pe bază de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; *ARB,* regim bazat pe blocant al receptorilor de angiotensină; *CA,* regim pe bază de antagonist de calciu ; *D/BB,* regim pe bază de diuretice sau beta-blocante; plas, placebo. *(Adaptat din Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultate ale Prezentări de ansamblu prospectate prospectiv ale studiilor randomizate.* Lancet. *2003;3*



SMOCHIN. 47.6 Graficul de metaregresie. Graficul arată reducerea procentuală a riscului în evenimentele cardiovasculare majore regresat în raport cu diferența de tensiune arterială sistolica atinsă între grupurile de tratament de studiu. *(De la Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: un sistem- eta-analiza.* Lancet. *2016;387;957-967.)*

a fost limitat. Pentru a aborda această întrebare, BPLTTC a efectuat un studiu pentru a compara efectele medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale la subgrupuri de pacienți cu diferite niveluri de risc absolut inițial de BCV. Pentru cei 51.917 de pacienți incluși în analiză, reducerea farmacologică a TA a produs reduceri semnificative ale riscului *relativ* care au fost similare în toate cele patru grupuri de risc (Fig. 47.7) (p = 0,30 pentru tendință). Amploarea reducerii riscului *absolut* , în consecință, a crescut într-o manieră liniară de la grupul cu riscul cel mai scăzut la grupul cu cel mai mare risc (Fig. 47.7) (p = 0.04 pentru tendință). Aceste rezultate au susținut utilizarea ghidurilor de management clinic care recomandă tratamentul de scădere a TA pe baza nivelului de risc prezis, mai degrabă decât a nivelurilor TA în monoterapie.

Efecte la pacienții cu tensiuni arteriale inițiale diferite

Un raport BPLTTC a definit subgrupuri de pacienți în funcție de valoarea inițială a TA sistolică (TAS) (<140, 140 până la 159, 160 până la 179 și ≥ 180 mm Hg) și a investigat efectul scăderii TA în aceste straturi. [11] Pentru rezultatul primar al evenimentelor CV majore totale, nu a existat nicio dovadă clară că scăderea TA a produs reduceri proporționale ale riscului care au fost diferite cantitativ la pacienții cu o gamă largă de niveluri inițiale ale TA și utilizarea de fond diferită a altor terapii de scădere a TA. Rezultatele au fost la fel de consistente atunci când pacienții au fost clasificați în funcție de TA diastolică inițială și în analizele în care TA inițială a fost ajustată ca o variabilă continuă (Fig. 47.6).

Descoperirile de la BPLTTC au fost recent confirmate și extinse la grupurile de pacienți cu niveluri inițiale și mai mici ale TA . Într-o meta-analiză tabelară, studiile au fost stratificate în funcție de valoarea inițială medie a PAS (<130, 130 până la 139, 140 până la 149, 150 până la 159 și ≥ 160) și efectele unei reduceri cu 10 mm Hg a PAS în comparație între straturi. Acest lucru nu a arătat nicio dovadă pentru un efect diferit al scăderii TA între diferitele straturi de TA pentru o serie de rezultate CV ($_{\text{tendința}}\,p > 0{\cdot}05$) (Fig. 47.8).

Efecte la pacienții cu și fără diabet zaharat

În analizele pacienților cu (n = 33.395) și fără (n = 125.314) DZ, efectele pe termen scurt până la mediu (timp mediu de urmărire: 2 până la 5 ani) asupra evenimentelor CV majore ale regimurilor de scădere a TA studiate au fost foarte comparabile pentru majoritatea rezultatelor studiate (Fig. 47.9) . [7] Puținele excepții au fost comparațiile dintre regimurile bazate pe ARB cu altele, în care ARB-urile pot oferi mai puțină protecție împotriva accidentului vascular cerebral în rândul pacienților cu DZ comparativ cu cei fără DZ (p omogenitate = 0,05); și, invers, o protecție mai mare împotriva IC în rândul pacienților cu DZ comparativ cu pacienții fără DZ (omogenitate p = *0,005).* Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste diferențe sunt reale sau o consecință a reducerilor diferențiale ale TA în cele două subgrupe sau pur și simplu jocul de întâmplare.

O revizuire sistematică mai recentă a studiilor privind scăderea tensiunii arteriale la persoanele cu diabet a constatat că scăderea tensiunii arteriale a redus în mod clar riscul de evenimente cardiovasculare, infarct miocardic, accident vascular cerebral, urie albuminică de nou debut și deces cardiovascular și de toate cauzele. [17] Datele disponibile au sugerat că beneficiile scăderii TA au fost mai puțin clare în rândul celor cu valori inițiale ale TA sistolice sub 140 mm Hg.

Efecte la pacienții de vârste diferite

În analizele pacienților clasificați în funcție de vârstă (<65 față de ≥ 65 de ani), nu a existat nicio diferență clară între grupele de vârstă în ceea ce privește efectele scăderii TA sau vreo diferență între efectele claselor de medicamente asupra evenimentelor CV majore (toate $p \geq 0{,}24$) (vezi Fig. 47.9) . [9] Nici nu a existat nicio interacțiune semnificativă între vârstă și tratament, când vârsta a fost ajustată ca o variabilă continuă (toate $p > 0{,}09$). De asemenea, metaregresiile nu au arătat nicio diferență semnificativă în efectele între cele două grupe de vârstă pentru

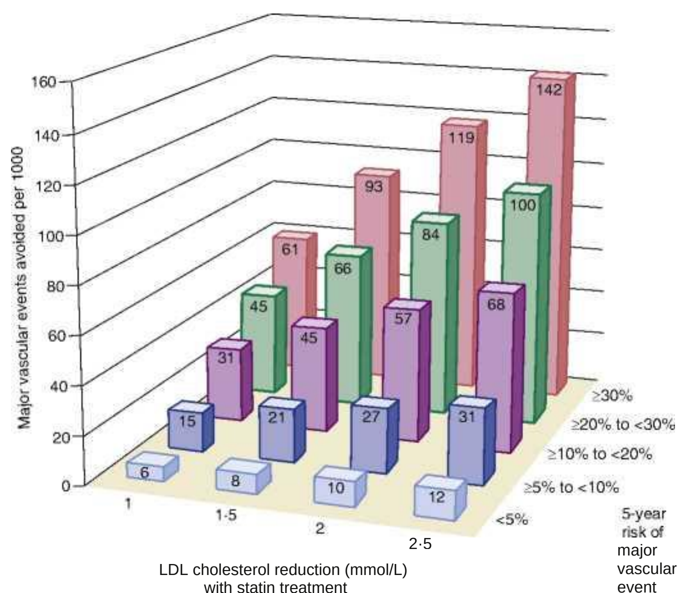


FIG. 47.7 Predicted 5-year benefits of low-density lipoprotein cholesterol reductions with statin treatment at different levels of risk. *(Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.* Lancet. *2012;380:581-590.)*

rezultatul evenimentelor CV majore (<65 versus ≥ 65; p = 0,38). În plus, reducerea TA a produs beneficii relative similare la adulții mai tineri (<65 ani) și mai în vârstă (≥ 65 ani) deopotrivă, fără dovezi puternice că protecția împotriva evenimentelor vasculare majore oferite de diferite clase de medicamente a variat substanțial în funcție de vârstă. Riscul absolut mult mai mare la persoanele vârstnice înseamnă că, chiar dacă reducerile proporționale ar fi atenuate în acest grup, protecția oferită s-ar traduce totuși într-un număr mare de evenimente CV grave prevenite.

Efecte la bărbați și femei

În analizele care au inclus 103.268 bărbați și 87.349 femei, nu a existat nicio dovadă că nivelurile de protecție împotriva scăderii tensiunii arteriale ar fi diferit în funcție de sexul pacientului sau că regimurile bazate pe inhibitori ai ECA, CCB, BRA sau diuretice/beta-blocante au fost mai eficiente la un gen decât celălalt (toate p omogenitatea) (479,08). [10]

REZUMAT

Meta-analizele, cum ar fi cele efectuate de BPLTTC, oferă clinicienilor și pacienților acestora informații unic de exacte și comparative despre beneficiile și riscurile relative ale claselor utilizate pe scară largă de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale. Rezultatele sunt aplicabile unei populații largi de indivizi hipertensivi și nehipertensivi cu risc crescut de boală CV.

Aceste prezentări de ansamblu arată că tratamentul cu oricare dintre terapiile inițiale utilizate în mod obișnuit reduce riscul de evenimente CV majore, iar reduceri mai mari ale TA produc reduceri mai mari ale riscului. Pentru unele rezultate, există diferențe importante între regimuri, care pot fi independente de scăderea TA . Măsura în care astfel de diferențe sunt importante în gestionarea anumitor subgrupuri de pacienți necesită seturi de date și mai mari și mai diverse și este supusă investigațiilor în curs de desfășurare de către BPLTTC și alții.

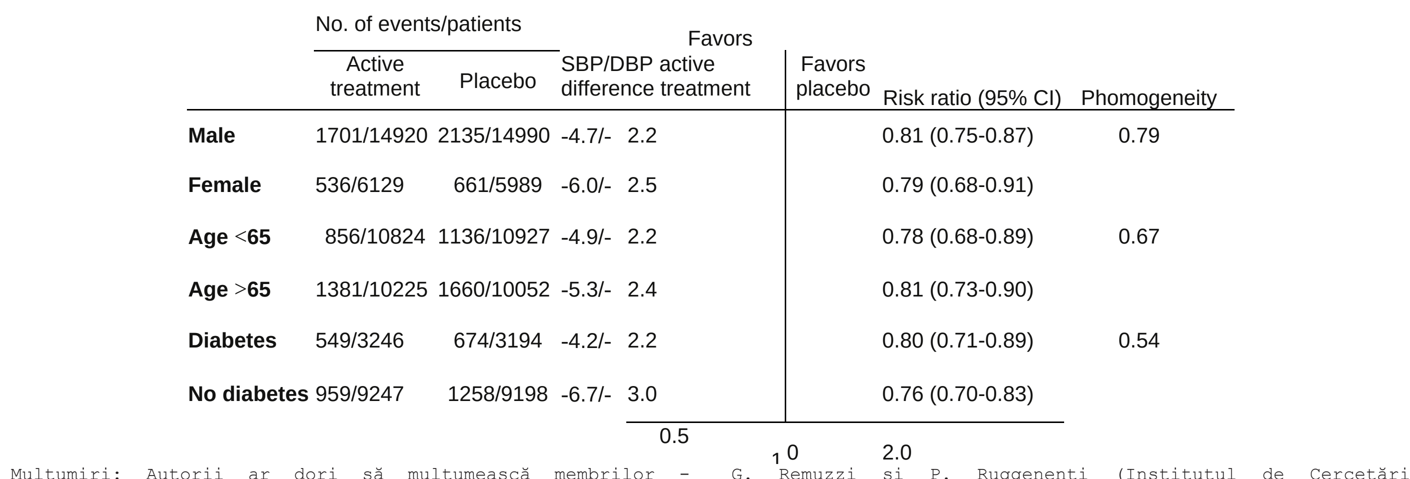
	Studii	Intervenţie		Controla			RR (95% CI) per 10 mm Hg p tendință de reducere a tensiunii arteriale sistolice	
		Evenimente	Participanții	Evenimente	Participanții			
Evenimente cardiovasculare majore								0,22
<130	4	542	4547	530	3881		0,63 (0,50–0,80)	
130-139	17	5375	47103	5856	47167		0,87 (0,82–0,92)	
140-149	7	4365	33333	4694	33062		0,79 (0,72–0,87)	
150-159	13	1289	21290	1257	20088		0,80 (0,71–0,91)	
≥ 160	14	1638	31045	1731	24060		0,74 (0,69–0,79)	
Total						0	0,80 (0,77–0,83)	
Boala coronariană								0,93
<130	5	489	6071	620	5395		0,55 (0,42–0,72)	
130-139	18	2258	47608	2461	47670		0,88 (0,80–0,96)	
140-149	8	1225	34834	1307	34581		0,80 (0,69–0,94)	
150-159	12	409	20386	442	19788		0,84 (0,68–1,05)	
≥ 160	13	481	28086	471	21113		0,82 (0,73–0,92)	
Total						0	0,83 (0,78–0,88)	
Accident vascular cerebral								0,98
<130	3	48	3669	47	2984		0,65 (0,27–1,57)	
130-139	18	1191	47608	1403	47670			
140-149	7	2130	34166	2381	34347		0,78 (0,70–0,87)	
150-159	11	538	19636	702	19026		0,65 (0,54–0,78)	
≥ 160	15	728	31603	845	24613		0,70 (0,64–0,78)	
Total						Oh	0,73 (0,68–0,77)	
Insuficienţă cardiacă								0,27
<130	3	137	3669	138	2984		0,83 (0,41–1,70)	
130-139	15	1493	44029	1778	44104		0,75 (0,66–0,85)	
140-149	6	1121	32665	1207	32828		0,83 (0,70–1,00)	
150-159	7	304	8507	271	7945		0,96 (0,71–1,30)	
≥ 160	12	229	26541	366	19579		0,61 (0,54–0,70)	
Total						0	0,72 (0,67–0,78)	
Insuficiență renală								0,52
130-139	5	320	14661	317	14711		1,02 (0,82–1,26)	
140-149	2	76	10945	60	11045		3,23 (0,73–14,30)	
	4	464	7278	428	6755		0,90 (0,76–1,05)	
≥ 160	5	30	7004	29	6532		0,94 (0,56–1,56)	
Total							0,95 (0,84–1,07)	
Mortalitatea de orice cauză								0,79
<130	7	320	7733	410	7059		0,53 (0,37–0,76)	
130-139	18	3596	47608	3782	47670		0,89 (0,82–0,98)	
140-149	7	3338	34166	3318	34347		0,99 (0,89–1,09)	
150-159	12	1127	20705	1197	19511		0,78 (0,69–0,90)	
≥ 160	13	1394	28086	1291	21113		0,86 (0,80–0,92)	
Total						0	0,87 (0,84–0,91)	

0,33 0,50 1
1 2

RR per scăderea cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice

Favorizează intervenția Favorizează controlul

SMOCHIN. 47.8 Efecte standardizate ale unei reduceri cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice stratificate de tensiunea arterială. Straturile tensiunii arteriale sunt valorile inițiale ale tensiunii arteriale, care nu sunt atinse după tratament. *RR,* Risc relativ. *(De la Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a decesului: o revizuire sistematică și meta-analiză.* Lancet. *2016;387;957-967.)*



Mulţumiri: Autorii ar dori să mulţumească membrilor - G. Remuzzi şi P. Ruggenenti (Institutul de Cercetări

FIG. 47.9 Effects of active blood pressure–lowering treatment compared with placebo on major cardiovascular events according to gender, age, and diabetes status. *DBP,* Diastolic blood pressure; *SBP,* systolic blood pressure.

Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale: L. Agodoa (Institutul Naţional de Diabet şi Boli Digestive şi Renale, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland); C. Anderson, J. Chalmers, S. MacMahon, A. Rodgers şi B. Neal (Institutul George, Sydney, Australia); FW Asselbergs şi WH van Gilst (Universitatea din Groningen, Groningen şi Centrul Medical Utrecht, Olanda); C. Baigent şi R. Collins (Unitatea de servicii de studii clinice, Universitatea Oxford, Oxford, Regatul Unit); E. Berge şi M. Mehlum (Oslo University Hospital, Oslo, Norvegia); H. Black (Şcoala de Medicină a Universităţii din New York, New York); F. Bouwers (Centrul Medical Universitar Groningen, Groningen, Olanda); B. Brenner şi M. Pfeffer (Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts); C. Bulpitt şi P. Poole-Wilson (Colegiul Imperial, Londra); R. Byington (Universitatea Wake Forest, Winston-Salem, Carolina de Nord); J. Cutler (Institutul Naţional pentru Inimă, Plămân şi Sânge, Bethesda, Maryland); B. Davis (Şcoala de Sănătate Publică a Universităţii din Texas, Houston, Texas); D. de Zeeuw (- Centrul Medical Universitar Groningen, Groningen, Olanda); J. Dens (Spitalul Universitar Gasthuisberg, Leuven, Belgia); R. Estacio (Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii al Universităţii din Colorado, Denver); R. Fagard (Universitatea din Leuven, KU Leuven, Belgia); K. Fox (Royal Brompton Hospital şi Imperial College, Londra, Regatul Unit); T. Fukui (Spitalul Internaţional Sf. Luca, Tokyo); L. Hansson şi R. Hol man (Oxford Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Universitatea din Oxford, Oxford, Regatul Unit); Y. Imai şi T. Ohkubo (Şcoala Absolventă a Universităţii Tohoku de Ştiinţe Farmaceutice şi Medicină, Sendai, Japonia); M. Ishii (Spitalul de asigurări al marinarilor din Yokohama, Yokohama, Japonia); Y. Kanno şi H. Suzuki (Spitalul Musashino Tokusyukai, Tokyo, Japonia); S. Kjeldsen (Spitalul Universitar Ullevaal, Oslo, Norvegia);

J. Kostis (UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey); K. Kuramoto (Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo); J. Lanke (Universitatea Lund, Lund, Suedia); E. Lewis (Centrul Medical al Universităţii Rush, Chicago); M. Lièvre (Spitalul Louis Pradel Université Claude Bernard- Lyon 1, Lyon, Franţa); LH Lindholm (Departamentul de Sănătate Publică şi Medicină Clinică, Universitatea Umeå, Umeå, Suedia); L. Lisheng (Spitalul Fu Wai şi Institutul Cardiovascular, Beijing, China); J. Lubsen (SOCAR Research SA, Nyon, Elveţia); S. Lueders şi J. Schrader (Spitalul St. Josefs, Cloppenburg , Germania); E. Malacco (Ospedale L. Sacco, Universitatea din Milano, Milano, Italia); G. Mancia (Universitatea din Milano-Bicocca, Departamentul de Medicină Clinică şi Prevenire, Spitalul San Gerardo, Milano, Italia); M. Matsuzaki (Spitalul Universitar Yamaguchi, Yamaguchi, Japonia); S. Nissen (Clinica Cleveland, Cleveland); H. Ogawa (Institutul Inimii din Japonia, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japonia); T. Ogihara (Şcoala de Medicină a Universităţii din Osaka, Osaka, Japonia); T. Ohkubo (Universitatea Teikyo, Tokyo Japonia); C. Pepine (Universitatea din Florida, Gainesville, Florida); B. Pitt (Şcoala de Medicină a Universităţii din Michigan, Ann Arbor, Michigan); M. Rahman (Centrul Medical de Caz al Spitalelor Universitare din Cleveland, Cleveland); H. Rakugi (Şcoala de Medicină a Universităţii din Osaka, Osaka, Japonia); W. Remme (Sticares Cardiovascular Research Institute , Rhoon, Olanda);

Farmacologice Mario Negri şi Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italia); T. Saruta (Şcoala de Medicină a Universităţii Keio, Tokyo, Japonia); R. Schrier (Universitatea din Colorado School of Medicine, Denver); P. Sleight (Universitatea din Oxford şi Spitalul John Radcliffe, Oxford, Regatul Unit); J. Staessen (Universitatea din Leuven, Leuven, Belgia); K. Teo (Centrul Medical al Universităţii McMaster, Ontario, Canada); L.Thijs (Universitatea din Leuven, Leuven, Belgia); K. Ueshima (Şcoala de Medicină a Universităţii din Kyoto, Kyoto, Japonia); S.Umemoto (Universitatea Yamaguchi, Yamaguchi, Japonia); P. Verdecchia (Spitalul din Assisi, Assisi, Italia); G. Viberti (King's College London, Guy's Hospital, Londra); J. Wang (Ruijin Hospi tal, Shanghai); P. Whelton (Centrul Medical al Universităţii Loyola, Maywood, Illinois); L. Wing (Universitatea Flinders, Adelaide, Australia); Y. Yui (Kyoto University Hos pital, Kyoto, Japonia); S. Yusuf (Spitalul General Hamilton, Ontario, Canada); A. Zanchetti (Universitatea din Milano şi Instituto Auxologico Italiano, Milano, Italia).

Comitetul de conducere al BPLTTC: K. Rahimi-Preşedinte (Institutul George pentru Sănătate Globală Marea Britanie, Universitatea din Oxford, Oxford, Regatul Unit); J. Chalmers (Institutul George pentru Sănătate Globală, Sydney Australia), B. Davis (Şcoala de Sănătate Publică de la Universitatea din Texas, Houston, Texas); C. Pepine (Universitatea din Florida , Gainesville, Florida); K. Teo (Universitatea McMaster, Ontario, Canada).

Referințe

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Medicina bazată pe dovezi: ce este şi ce nu este. *BMJ* . 1996;312:71-72.
2. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analiză: principii şi proceduri. *BMJ* . 1997;315:1533-1537.
3. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Recenzii tradiționale, meta-analize şi analize combinate în epidemiologie. *Int J Epidemiol* . 1999;28:1-9.
4. Colaborarea Organizației Mondiale a Sănătății-Societatea Internațională a Hipertensiunii arteriale pentru scăderea tensiunii arteriale. Protocol pentru colaborarea prospectivă asupra vederilor unor studii majore randomizate de tratamente de scădere a tensiunii arteriale. *J Hipertens* . 1998;16:127-137.
5. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele inhibitorilor ECA, antagoniştilor de calciu şi ale altor medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Lancet* . 2000;355:1955-1964.
6. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Lancet* . 2003;362:1527-1535.
7. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu şi fără diabet zaharat: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Arch Intern Med* . 2005;165:1410-1419.
8. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Efecte dependente şi independente de tensiune arterială ale agenților care inhibă sistemul renină-angiotensină. *J Hipertens* . 2007;25:951-958.
9. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la adulții mai în vârstă şi mai tineri: meta-analiză a studiilor randomizate. *BMJ* . 2008;336:1121-1123.
10. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Bărbații şi femeile răspund diferit la tratamentul de scădere a tensiunii arteriale? Rezultatele proiectate prospectiv pe - vederi ale studiilor randomizate. *Eur Heart J* . 2008;29:2669-2680.
11. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, et al. Efectele reducerii tensiunii arteriale şi ale diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore în funcție de tensiunea arterială inițială: meta-analiză a studiilor randomizate. *J Hipertens* . 2011;29:4-16.
12. Colaborarea cercetătorilor de tratament al colesterolului. Eficacitatea şi siguranța tratamentului pentru scăderea colesterolului: meta-analiză prospectivă a datelor de la 90056 de participanți în 14 studii randomizate cu statine. *Lancet* . 2005;366:1267-1278.
13. Colaborarea trialiştilor de tratament antitrombotic. Aspirina în prevenirea primară şi secundară a bolilor vasculare: meta-analiză colaborativă a datelor participanților individuali din studiile randomizate. *Lancet* . 2009;373:1849-1860.
14. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al. Efectul nisoldipinei în comparație cu enalaprilul asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent şi hipertensiune arterială . *N Engl J Med* . 1998;338:645-652.
15. Subcomitetul ad-hoc al Comitetului de legătură al Organizației Mondiale a Sănătății şi al Societății Internaționale de Hipertensiune. Efectele antagoniştilor de calciu asupra riscurilor de boală coronariană, cancer şi sângerare. *J Hipertens* . 1997;15:105-115.
16. MacMahon S, Collins R, Chalmers J. Evaluare de încredere şi imparțială a efectelor antagoniştilor de calciu: importanța minimizării erorilor sistematice şi aleatorii. *J Hipertens* . 1997;15:1201-1204.
17. Edmin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Scăderea tensiunii arteriale în diabetul de tip 2 - O revizuire sistemică şi meta-analiză. *JAMA* . 2015;313:603-615.

48 Team-Based Care for Hypertension Management

Barry L. Carter

Deși controlul tensiunii arteriale (TA) sa îmbunătățit substanțial în ultimele cinci decenii, doar jumătate din populația Statelor Unite cu hipertensiune arterială are un control adecvat al TA. [1] În schimb, controlul TA în unele sisteme de sănătate performante este mult mai bun și poate ajunge la 80% până la 90%. [2] Strategiile utilizate de aceste sisteme de înaltă performanță pot ajuta alți furnizori să îmbunătățească controlul TA în cabinetele lor sau în instituțiile de îngrijire a sănătății.

Există multe cauze pentru controlul slab al TA, în afară de alegerile legate de stilul de viață, inclusiv aderența suboptimă a pacientului la medicamente [3-6] și eșecul de a intensifica terapia (inerția clinică) de către clinicieni. [7,8] Inerția clinică apare atunci când medicii nu intensifică medicamentele antihipertensive , poate din cauza îngrijorării cu privire la valoarea predictivă sau acuratețea măsurătorilor TA din clinică, TA care a fost aproape, dar nu la sau sub obiectiv, rezistența pacientului la adăugarea de medicamente, măsurători mai scăzute ale TA la domiciliu, suspectarea hipertensiunii de haină albă, probleme medicale concurente mai urgente sau în ziua în care pacientul suferă de stres mai urgent. Cu toate acestea, multe dintre aceste bariere ar putea fi depășite dacă structura organizațională a furnizării asistenței medicale ar sprijini în mod adecvat medicii și pacienții (Fig. 48.1). [9-11]

Multe strategii de îmbunătățire a calității au fost încercate pentru a îmbunătăți BP, inclusiv educarea pacientului, memento-uri, alerte ale medicului și altele. [12] Cele mai multe dintre acestea au avut efecte modeste, cu excepția îngrijirii în echipă, care a fost cea mai eficientă strategie de îmbunătățire a TA. [12-14]

CAMINUL MEDICAL CENTRAT PE PACIENT

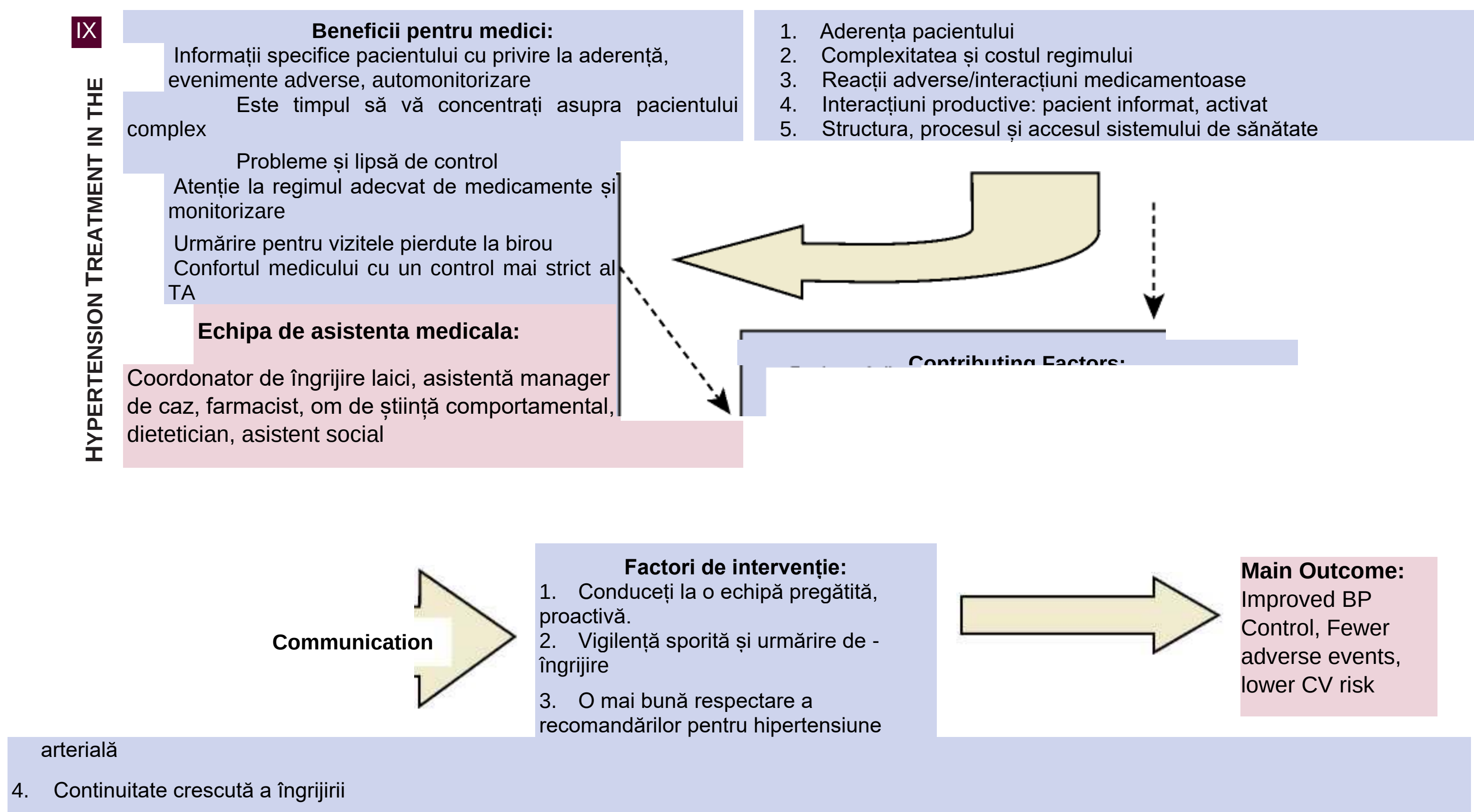
Casa medicală centrată pe pacient (PCMH) a fost promovată pentru a minimiza îngrijirea episodică, pentru a îmbunătăți continuitatea și pentru a oferi un management mai cuprinzător al bolilor cronice și asistență preventivă. [15] PCMH a fost dezvoltat și aprobat de Academia Americană a Medicilor de Familie, Academia Americană de Pediatrie, Colegiul American al Medicilor și este acum o componentă majoră a Organizațiilor de îngrijire responsabilă în cadrul reformei asistenței medicale ca strategie de îmbunătățire a calității îngrijirii la costuri mai mici. [16-18] Comitetul Național pentru Asigurarea Calității (NCQA) a dezvoltat standarde și a oferit recunoaștere oficială a planurilor de sănătate și a furnizorilor individuali de mulți ani. NCQA a revizuit standardele pentru a puncta sistemele de sănătate în 2014 (Tabelul 48.1) . [19] Deși standardele anterioare susțineau îngrijirea bazată pe echipă, standardele din 2014 au făcut ca îngrijirea în echipă să fie o componentă esențială a PCMH, incluzând-o ca una dintre

cele șase standarde cheie. Sistemele de sănătate care doresc să atingă cel mai înalt nivel (nivel 3, Tabelul 48.1) de recunoaștere PCMH trebuie să aibă echipe de îngrijire medicală bine funcționale, deoarece această componentă este responsabilă pentru 20% din scorul total. În plus, managementul îngrijirii, managementul medicamentelor, coordonarea îngrijirii și coordonarea tranzițiilor de îngrijire sunt toate funcții efectuate în mod obișnuit de către non-medici și reprezintă încă 14% din scor (Tabelul 48.1).

Standardele necesită, de asemenea, reconcilierea medicamentelor între sistemele de sănătate (de exemplu, între spitalizare și îngrijirea primară) pentru mai mult de 80% dintre pacienți, familii și îngrijitori, oferind informații despre noile rețete la peste 80% dintre pacienți, evaluând medicamentele și barierele în calea aderării pentru mai mult de 50% dintre pacienți și documentând medicamentele fără prescripție pentru mai mult de 50% dintre pacienți și suplimente pe bază de plante. [19]

PCMH subliniază că îngrijirea ar trebui organizată în jurul nevoilor pacientului, a relației acestora cu medicul personal și că echipele conduse de medic ajută la îngrijirea în funcție de nevoile pacientului. [9,16] Standardele nu dictează cine face parte din echipă sau cum funcționează și comunică echipa. Cu toate acestea, sistemele de sănătate cele mai performante au asistente medicale, farmaciști și profesii de sănătate comportamentală (de exemplu, consilieri) și alți membri critici din această echipă. [2] Medicul deleagă responsabilitatea altor membri ai echipei de a efectua un istoric de medicație, de a identifica problemele și barierele în atingerea controlului bolii, de a efectua consiliere privind modificarea stilului de viață și de a ajusta medicamentele urmând liniile directoare pentru hipertensiune arterială. Comunicarea frecventă de către membrii echipei cu privire la terapia orientată către obiectiv permite medicului să abordeze probleme și complicații mai acute. Există dovezi timpurii că PCMH poate fi utilizat pentru a îmbunătăți rezultatele îngrijirii sănătății, pentru a crește satisfacția medicului și pentru a reduce costurile asistenței medicale. [20,21] Relația personală dintre pacient, medic și echipă a fost, de asemenea, folosită pentru a depăși barierele din calea îngrijirii, adesea observate în minorități sau alte populații vulnerabile (vezi mai târziu). [22]

Furnizorii ar putea presupune că standardele PCMH se aplică numai celor din mediile tipice de îngrijire primară. Cu toate acestea, standardul 5B de urmărire și urmărire a trimiterilor cere ca furnizorii să aibă acorduri și criterii stabilite pentru specialiști, iar specialistului să i se ofere întrebarea clinică și tipul de trimitere. NCQA menține un director de specialiști care au fost recunoscuți de NCQA ca îndeplinesc standardele. [19]



SMOCHIN. 48.1 Prestarea de îngrijiri medicale pentru hipertensiune arterială.

TABEL 48.1 Centrul Național de Asigurare a Calității Căminului Medical centrat pe pacient 2014 Conținutul și scorul practicilor privind progresul către căminul medical centrat pe pacient

Standard 1: Îmbunătățiți accesul și continuitatea	Puncte	**Standard 4: Planificați și gestionați îngrijirea**	
A. [un] acces la programare centrat pe pacient	4.5	A. Identificați pacienții pentru managementul îngrijirii	4
B. Acces 24/7 la sfaturi clinice	3.5	B. [a] Planificarea îngrijirii și sprijin pentru autoîngrijire	4
C. Acces electronic	2	C. Managementul medicamentelor	4
Total puncte:	10	D. Folosiți prescrierea electronică	3
		E. Sprijiniți îngrijirea de sine și luarea deciziilor în comun	5
		Total puncte:	20
Standard 2: Îngrijire în echipă		**Standard 5: Urmăriți și coordonați îngrijirea**	
A. Continuitate	3	A. Urmărirea și urmărirea testelor	6
B. Responsabilități medicale la domiciliu	2.5	B. [a] Urmărirea și urmărirea recomandărilor	6
C. Servicii adecvate din punct de vedere cultural și lingvistic	2.5	C. Coordonează tranzițiile de îngrijire	6
D. [a] Echipa de practică	4	Total puncte:	18
Total puncte:	12		
Standardul 3: Managementul sănătății populației		**Standardul 6: Măsurați și îmbunătățiți performanța**	
A. Informații despre pacient	3	A. Măsurați performanța calității clinice	3
B. Date clinice	4	B. Măsurați utilizarea resurselor și coordonarea îngrijirii	3
C. Evaluarea cuprinzătoare a stării de sănătate	4	C. Măsurați experiența pacientului/familiei	4
D. [a] Utilizați datele pentru managementul populației	5	D. [a] Implementați îmbunătățirea continuă a calității	4
E. Implementarea sprijinului decizional bazat pe dovezi	4	E. Demonstrați îmbunătățirea continuă a calității	3
Total puncte:	20	F. Raportați performanța	3
		G. Folosiți tehnologia certificată Electronic Health Record	0
		Total puncte:	20
Niveluri de notare			
Nivelul 1: 35-59 puncte			
Nivelul 2: 60-84 puncte			
Nivelul 3: 85-100 de puncte			

[a] Trebuie să treacă elemente

(Patient Centered Medical Home (PCMH 2014) Materialul de instruire privind standardele este reprodus cu permisiunea site-ului web al Comitetului Național pentru Asigurarea Calității (NCQA). Sursa: http://www.ncqa.org/Programs/Recognition/RelevanttoAllRecognition/RecognitionTraining/PCMH2014Standards.aspx . 20 Septembrie.

Prin urmare, specialiștii în hipertensiune arterială și furnizorii de asistență medicală primară care doresc să devină membri ai sistemelor de sănătate și ai organizațiilor responsabile de îngrijire vor trebui să îndeplinească din ce în ce mai mult aceste standarde.

Provocările gestionării afecțiunilor cronice au condus la strategii de asigurare a managementului îngrijirii, denumite anterior managementul stării bolii. Aceste programe se concentrează de obicei la o anumită afecțiune, cum ar fi hipertensiunea arterială. PCMH solicită programe mai cuprinzătoare care să gestioneze mai multe afecțiuni, cum ar fi diabetul, dislipidemia, hipertensiunea arterială, renunțarea la fumat și gestionarea greutății, în încercarea de a oferi reducerea riscului cardiac. [23,24] Sistemele mari de sănătate pot oferi

strategii bazate pe populație pentru a viza acești pacienți, pentru a identifica lacunele în îngrijire și pentru a ghida acești pacienți către programe.

TABLE 48.2 Components of Team-Based Care Shown to Improve Blood Pressure

TYPE OF INDIVIDUAL INTERVENTION	MEDIAN REDUCTION IN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MM HG)	MEDIAN REDUCTION IN DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MM HG)
Pharmacist made treatment recommendation to physician	-9.30[a]	-3.60
Patient education provided	-8.75[b]	-3.60[b]
Pharmacist conducted the medication intervention	-8.44	-3.30
Medication adherence assessed and addressed	-7.90	-3.25
Provided lifestyle modification counseling	-7.59	-3.30
Nurse conducted the medication intervention	-4.80[a]	-3.10

[a]$p < 0.10$ and [b]$p < 0.05$ for Mann-Whitney analysis of reduction in systolic blood pressure and diastolic blood pressure comparing studies with the specific intervention strategy with those without it.
(Data adapted from Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. Arch Intern Med. *2009;169:1748-1755.)*

care îmbunătățesc îngrijirea. [25] Cabinetele sau clinicile mai mici nu au adesea resursele necesare pentru a oferi aceste servicii complete, deoarece medicii sunt suprasolicitați și cabinetele nu au resurse pentru a angaja membri cheie ai echipei. Echipa noastră de cercetare studiază efectul unui serviciu centralizat de risc cardiovascular în două studii clinice care pot oferi servicii de farmacie clinică la distanță cabinetelor medicale private și chiar pacienților din zonele rurale (vezi mai târziu). [26,27]

ÎNGRIJIREA HIPERTENSIUNII ÎN ECHIPE

Recenzii sistematice

Managementul îngrijirii în cadrul PCMH subliniază schimbările în furnizarea de îngrijiri medicale, sprijinul de auto-management, - sistemele de informații clinice, reproiectarea sistemului de livrare, sprijinul decizional, organizarea de îngrijire a sănătății și resursele comunității. [9-11,28,29] Una dintre cele mai studiate domenii ale reproiectării sistemului sau schimbării organizaționale este includerea farmaciștilor sau a asistentelor ca membri ai echipei de îngrijire a sănătății. [13]

Walsh și colegii săi au evaluat 63 de studii controlate folosind diverse strategii de îmbunătățire a calității pentru a îmbunătăți controlul TA, cum ar fi educarea pacientului, memento-urile medicului sau alte abordări. [12] Acești investigatori au descoperit că singura îmbunătățire semnificativă statistic a TA a avut loc odată cu schimbarea organizațională, care a inclus îngrijirea în echipă (37 de comparații) și a dus la o reducere mediană a TA sistolică (TAS) de 9,7 mm Hg și o creștere netă de 21,8% a controlului PAS . O altă meta-analiză a intervențiilor bazate pe farmacie a evaluat 13 studii care au inclus 2200 de indivizi și a constatat că intervențiile farmaciștilor au redus semnificativ TAS (10,7 ± 11,6 mm Hg; p = 0,002), în timp ce controalele au rămas neschimbate. [30] O meta-analiză a evaluat 39 de studii randomizate controlate pe 14.224 de pacienți și a constatat că - intervențiile farmaciștilor au redus TAS cu 7,6 mm Hg (interval de încredere [IC] 95%: -9,0 până la -6,3 mm Hg) comparativ cu îngrijirea obișnuită. [31]

O meta-analiză a evaluat 37 de studii clinice controlate care au implicat fie un farmacist, fie o asistentă medicală gestionarea cazurilor de hipertensiune arterială. [13] Tipul de practician și formarea au variat considerabil. Deși gradul Pharm.D este singura diplomă profesională acordată acum în farmacie, la momentul în care au fost efectuate multe dintre aceste studii, unii farmaciști aveau o diplomă de licență. [32-38] Majoritatea studiilor care specificau calificări pentru asistenți medicali au implicat asistente medicale autorizate (RN) [39,40] sau asistente medicale. [41,42] Aproape toate studiile care au implicat asistente medicale sau farmaciști încorporați în clinici au oferit activități dedicate managementului de caz. Totuși, farmaciștii comunitari trebuiau să încorporeze intervenția în funcțiile tradiționale de eliberare a medicamentelor. Un obiectiv al acestei meta-analize a fost de a evalua potența componentelor individuale ale intervențiilor de îngrijire bazate pe echipă (Tabelul 48.2) . Cele mai eficiente strategii de reducere a SBP au fost atunci când

TABLE 48.3 Odds Ratios for Controlled Blood Pressure With Team-Based Interventions

TYPE OF CARE MANAGEMENT	ODDS RATIO	95% CONFIDENCE INTERVAL
Interventions by nurses	1.69	1.48-1.93
Interventions by pharmacists within clinics[a]	2.48	2.05-2.99
Interventions by pharmacists within community pharmacies	2.89[a]	1.83-4.55[a]

Adapted from Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. Arch Intern Med. *2009;169:1748-1755.*
[a]Includes an additional study in 410 patients published after the meta-analysis was published from Carter BL, Ardery G, Dawson JD, et al. Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med*. 2009;169:1996-2002.

farmacistul a făcut recomandări de tratament medicului (-9,3 mm Hg), asistenta sau farmacistul a educat pacientul cu privire la medicamentele lor (-8,75 mm Hg), farmaciștii au făcut modificări intervenției medicamentoase (-8,44 mm Hg), aderența la medicație a fost evaluată și abordată de farmacist sau asistentă a fost consiliată cu privire la modificarea stilului de viață (-8,44 mm Hg). (-7,59 mm Hg), sau asistenta a făcut modificările intervenției medicamentoase (-4,8 mm Hg). Când am examinat cotele de șanse pentru TA controlată fie cu asistente, farmaciști din clinici, fie farmaciști comunitari, toate cele trei tipuri de intervenții au fost semnificative (Tabelul 48.3), deși intervențiile din farmacie păreau a fi mai puternice.

O meta-analiză a intervențiilor conduse de asistente medicale cu algoritmi de tratament a arătat reduceri mai mari ale TAS (-8,2 mm Hg, IC 95% -11,5 până la -4,9) în comparație cu îngrijirea obișnuită, dar nicio diferență în controlul TA. [43] Atunci când rezultatele au fost reunite, intervențiile asistentelor medicale au scăzut semnificativ TAS în comparație cu îngrijirea obișnuită la afro-americani, dar a existat o diferență mică pentru alte grupuri de minorități etnice.

Grupul operativ al serviciilor comunitare de prevenire a efectuat o revizuire sistematică a îngrijirii în echipă în [2014.44] Studiul a evaluat 52 de studii internaționale care au implicat farmaciști și asistente și 41% dintre studii au implicat o majoritate de afro-americani. Controlul TA a fost îmbunătățit cu o medie de 12 puncte procentuale de vârstă (interval interquartil [IQI] 3,2, 20,8), PAS 5,4 mm Hg (2,0, 7,2) și tensiunea arterială diastolică (DBP) 1,8 mm Hg (0,7, 3,2). Îmbunătățirea procentuală a controlului TA a fost „considerabil mai mare” atunci când s-au adăugat farmaciști (22,0%), comparativ cu asistentele (8,5%) sau asistentele plus farmaciști (16,2%). Îmbunătățirea a fost mult mai mare atunci când membrul echipei a putut face modificări independente (17,4%), comparativ cu cele care necesitau aprobarea PCP (15,0) sau doar suport (7,9%).

Analize cost-eficacitate

Până de curând, au fost efectuate puține studii de cost-eficacitate, dar mai multe studii au evaluat acum raportul cost-beneficiu al îngrijirii în echipă. Costurile totale pentru grupul administrat de farmacist au fost similare cu cele din grupul clinic administrat de medic (242,46 USD față de 233,20 USD, $p = 0,71$), dar raporturile cost-eficacitate au fost mai mici în grupul de vârstă farmacist-om (27 USD față de 193 USD/mm Hg pentru citiri SBP și 418 USD/mmg pentru citirea DBP față de 418 USD/mmg). [36] Autorii au concluzionat că managementul farmacistului a fost rentabil.

Am evaluat costul unei intervenții de 6 luni de către farmaciști încadrați în clinicile de asistență primară din două studii clinice care au implicat 496 de subiecți. [45] Costurile totale ajustate au fost de 775 USD în grupul de intervenție și 446 USD în grupul de control (diferența de 329,16 USD, $p < 0,001$). Costurile totale dintre cele două grupuri au variat de la 224 la 516 USD cu o analiză de sensibilitate. Costul scăderii SBP cu 1 mm Hg a fost de 36 USD.

Am efectuat studiul Colaborare între farmaciști și medici pentru a îmbunătăți tensiunea arterială acum (CAPTION) care a randomizat 625 de pacienți din 32 de cabinete medicale din 15 state. [46] Fiecare cabinet avea în personal un farmacist clinician. Raporturile cost-eficacitate au fost calculate pe baza modificărilor măsurătorilor TA și a ratelor de control al hipertensiunii arteriale. Treizeci și opt la sută dintre pacienți erau afro-americani, 14% erau hispanici și 49% aveau venituri anuale mai mici de 25 000 USD. La 9 luni, TAS medie a fost cu 6,1 mm Hg mai mică (± 3,5), TAD a fost cu 2,9 mm Hg mai mică (± 1,9) în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control. Costurile totale pentru grupul de intervenție au fost de 1462,87 USD (±132,51) și 1259,94 USD (±183,30) pentru grupul de control, o diferență de 202,93 USD. Costul pentru scăderea TA cu 1 mm Hg a fost de 33,27 USD pentru SBP. Costul creșterii ratei de control al hipertensiunii cu 1 punct procentual în populația studiată a fost de 23 USD.

Grupul operativ al serviciilor comunitare de prevenire a evaluat costurile îngrijirii în echipă. [47] Ei au stabilit că costul pentru a oferi fie o intervenție asistentă sau farmacist a fost de 198 USD pe an. Costul reducerii SBP cu 1 mm Hg a fost de 87 USD, ceea ce este mult mai mare decât analizele noastre de cost din cele două studii de mai sus. Cu toate acestea, atunci când acești autori au examinat costul pe 20 de ani pe ani de viață ajustați în funcție de calitate (QALY) câștigați, costul pentru intervenția asistentei a fost de 16.696 USD până la 24.042 USD, în timp ce a fost de 7.114 USD la 10.244 USD pentru farmaciști și „alții”.

Asistenta medicala de management de caz de hipertensiune arteriala

Managementul cazurilor de asistent medical a fost o strategie eficientă pentru a îmbunătăți factorii de risc cardiovascular, inclusiv TA. [48,49] Asistentele au asistat medicii aderând mai strict la algoritmii de tratament și consilierea pe care medicii ocupați întâmpină dificultăți într-o vizită la cabinet. [13,42,49-54]

Unul dintre cele mai timpurii studii asupra asistentelor a fost efectuat la locul de muncă și a comparat un grup administrat de asistente cu un grup de control gestionat de medicul de familie al pacientului. [55] Asistentele au prescris și au schimbat terapia medicamentoasă fără aprobarea medicului, în timp ce medicii au revizuit săptămânal diagramele pacienților gestionați de asistenta medicală . Studiul a implicat 457 de subiecți, iar pacienții administrați de asistente medicale au avut mai multe șanse să primească un nou antihipertensiv (95% față de 63%, $p < 0,001$), să primească două antihipertensive (44% față de 18%, $p < 0,001$), să adere la regimul de medicație (68% față de 63%, p < 49,0%, $p < 40,001$) (49% față de 28%, $p < 0,001$).

Un alt studiu a evaluat îngrijirea mai multor afecțiuni, inclusiv - hipertensiunea, oferită de asistente medicale în comparație cu medicii. [56] Majoritatea pacienților au fost imigranți hispanici și toți au fost înscriși după un departament de urgență sau o vizită de îngrijire de urgență. Pacienții au fost randomizați fie la o asistentă medicală (n = 806) fie la un medic (n = 510). BP a fost puțin mai bună atunci când este furnizată de asistente medicale în comparație cu medici (137/82 față de 139/85 mm Hg, $p = 0,28$ pentru PAS și $p = 0,04$ pentru DBP) după o intervenție de 12 luni.

Utilizarea asistentelor medicale pentru gestionarea cazurilor de hipertensiune a fost bine descrisă în ultimii 40 de ani și a inclus clinici mobile, vizite la domiciliu, programe la locul de muncă și setări clinice. [42,57] Rudd si colegii sai au studiat managementul de caz de asistenta medicala a hipertensiunii intr-un studiu randomizat controlat, in care 76 de subiecti au fost gestionati de catre medicul lor obisnuit, iar 74 au primit asistenta medicala. [50] La început, asistentele manageri de caz au oferit educație cu privire la utilizarea unui dispozitiv automat de BP, strategii de îmbunătățire a aderenței la medicamente și identificarea evenimentelor adverse ale medicamentului. Asistentele au efectuat apoi interviuri telefonice la 1 săptămână și la 1, 2 și 4 luni, pentru o medie de 10 minute pe apel telefonic. Asistenta a făcut în mod independent creșteri ale dozei de medicamente, dar a contactat medicul înainte de a iniția o nouă medicație BP . TA sistolică a scăzut cu 14,2 mm Hg în grupul de intervenție, comparativ cu doar 5,7 mm Hg în grupul de control ($p < 0,01$) după 6 luni și au fost luate semnificativ mai multe medicamente și au fost făcute semnificativ mai multe modificări ale medicamentelor (223 față de 52, $p < 0,01$) în grupul de intervenție decât grupul de control.

Astfel, unele studii au descoperit că managementul asistentei poate duce la un control îmbunătățit al TA, în timp ce alții au descoperit că TA este similară cu îngrijirea obișnuită sau cu cea oferită de medici. Aceste constatări aparent diverse sunt probabil explicate prin principii importante care indică beneficiile îngrijirii concentrate. Asistentele cu un domeniu larg de practică și care îngrijesc o mare varietate de pacienți obțin rate similare de control al TA ca și medicii. [56] Cu toate acestea, atunci când asistentele manageriale de caz sunt integrați cu atenție într-un cadru de practică, se concentrează pe hipertensiune arterială, li se acordă responsabilitatea pentru atingerea obiectivelor TA și efectuarea de modificări ale medicamentelor, ratele de control al TA pot fi îmbunătățite.

Utilizarea farmaciștilor în îngrijirea în echipă a hipertensiunii arteriale

Farmacistii practica acum in multe setari diferite, inclusiv cabinete de medic, clinici academice de ingrijire primara si centre medicale pentru afacerile veteranilor (VAMC) si farmacii comunitare. [58] Farmaciștii din toate aceste medii au asistat medicii cu gestionarea pacienţilor cu hipertensiune arterială. Cu toate acestea, modificările aduse legislației de stat și federale, în special noul beneficiu pentru medicamentele eliberate pe bază de rețetă Medicare, au stabilit mecanisme prin care farmaciștii pot factura pentru servicii. Aceste modificări pot crește capacitatea cabinetelor de grup de a angaja farmaciști clinici care să asiste la gestionarea pacienților cu hipertensiune arterială.

Farmacia comunitară

Farmaciștii comunitari au ajutat cu gestionarea hipertensiunii arteriale într-un număr de moduri, inclusiv screening și trimitere, educație cu privire la modificările stilului de viață și monitorizarea aderării la medicamente. Scopul principal al acestor programe este de a ajuta medicul cu monitorizarea TA în mediul comunitar al pacientului. Colaborarea dintre medici și farmaciștii comunitari poate fi o provocare din cauza distanței dintre furnizori și a accesibilității limitate a datelor din dosarele medicale pentru farmaciștii comunitari. Cu toate acestea, aceste bariere pot fi depășite dacă medicul și farmacistul stabilesc politici și proceduri formale privind tratamentul pacientului. Aceste politici și proceduri ar trebui să includă obiectivele terapiei, preferința medicului pentru inițierea planurilor de îngrijire, inclusiv dacă farmacistul poate iniția noi terapii sau poate modifica dozele, dacă modificările medicamentelor sunt efectuate prin protocol sau cu acordul medicului și când să trieze sau să trimită pacienții înapoi la medic, în special acei pacienți cu nevoi urgente (de exemplu, un nou debut al simptomelor). Acești farmaciști au nevoie de acces la condiții coexistente, informații de diagnostic și rezultate de laborator. Problema informației pacientului

transferul poate fi gestionat în mai multe moduri. În unele cazuri, pacienții pur și simplu semnează o eliberare a informațiilor medicale și acest document este trimis medicului pacientului. Apoi, farmaciștii - comunică frecvent cu medicul prin fax și/sau cu note scrise și recomandări trimise medicului prin poștă. [59,60] Mai recent, medicii au oferit farmaciilor colaboratoare acces la fișa medicală electronică (EMR) în urma certificării corespunzătoare, inclusiv Legea privind portabilitatea și responsabilitatea asigurărilor de sănătate (HIPAA) pentru a permite accesul la informațiile din dosarul lor medical. [26] În aceste cazuri, farmaciștii pot face recomandări pentru a schimba medicamentele direct în EMR, făcând astfel ca modificările să apară mult mai rapid și mai fiabil.

Un alt studiu clasic a fost publicat în *Circulation* în 1973 pe 50 de pacienți randomizați la serviciile tradiționale de farmacie sau un grup de intervenție. [61] Farmacistul comunitar a lucrat îndeaproape cu doi medici dintr-un centru de sănătate urban din Detroit, a vizitat cabinetul medicului pentru a revizui fișele medicale și a făcut recomandări pentru schimbări în terapie. Pacienții din grupul de intervenție au fost consultați lunar timp de 5 luni prin programare cu farmacistul în 1 din 3 farmacii comunitare care au participat la studiu. TA în cabinetul medicului a crescut în grupul de control (163/93 față de 166/101 mm Hg), dar a fost scăzută în grupul de intervenție (157/99 față de 146/90 mm Hg). Diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativă ($p <$ 0,001). Odată ce intervenția a fost întreruptă, controlul TA și aderența au scăzut în grupul de intervenție.

Zillich și colab. au efectuat un studiu randomizat în 12 farmacii comunitare care au fost randomizate la o intervenție de intensitate mare (n = 64 de pacienți) versus o intervenție de intensitate scăzută (n = 61 de pacienți). Intervenția de mare intensitate a implicat patru vizite față în față cu un farmacist comunitar instruit, care a oferit o educație specifică pacientului despre hipertensiune arterială și recomandări pentru medici. După prima și a treia vizită, pacienților li s-a oferit un dispozitiv de monitorizare a TA la domiciliu pentru a-și măsura TA cel puțin o dată pe zi pentru luna următoare. Citirile TA la domiciliu au fost folosite de farmaciști pentru a elabora recomandări de tratament pentru medicul pacientului. Recomandările au fost discutate cu medicul și, dacă au fost aprobate, implementate de farmacist. Pacienților din grupul de intervenție scăzut li s-a măsurat TA de către farmaciști și apoi au fost îndrumați la medicul lor pentru evaluare dacă TA era mare. SBP a scăzut cu 13,4 mm Hg în grupul cu intensitate mare și cu 9,0 mm Hg în grupul cu intensitate scăzută. La vizita finală, diferența de modificare a SBP/DBP între grupurile cu intensitate mare și scăzută a fost de -4,5/-3,2 mm Hg ($p = 0,12$ pentru PAS și $p = 0,03$ pentru DBP). Acesta este unul dintre puținele studii bazate pe farmacii care au găsit diferențe minime între grupuri. Autorii au speculat că scăderea mare a TA în grupul cu intensitate scăzută ar fi putut fi atribuită simplului act de a avea farmaciștii din comunitate să măsoare TA și să trimită pacienții înapoi la medicul lor atunci când TA era mare. Reducerea marcată observată în grupul cu intensitate scăzută a redus dimensiunea efectului și puterea studiului și a condus la o lipsă de semnificație statistică între grupuri.

Farmacişti încorporaţi în clinici

Clinicile de hipertensiune arterială gestionate de farmaciști se găsesc în setari specifice, cum ar fi VAMC-uri sau centre academice de științe ale sănătății. În astfel de situații, farmaciștii furnizează toate modificările de urmărire a pacientului și medicamentele, dar orice modificări au fost „preluate” de un medic internist. În alte setări cu protocoale specifice și descrieri ale domeniului de practică pentru farmaciștii dintr-un VAMC, farmaciștii modifică medicamentele în mod independent. [62]

Un studiu la Group Health din Seattle a înrolat 778 de participanți cu vârsta cuprinsă între 25 și 75 de ani cu hipertensiune arterială esențială necontrolată și acces la internet. [25] Participanții au fost repartizați aleatoriu la îngrijirea obișnuită, monitorizarea TA la domiciliu și instruirea securizată numai pe site-ul web al pacientului sau monitorizarea TA la domiciliu și formarea securizată pe site-ul web a pacientului plus gestionarea îngrijirii farmaciștilor furnizate pentru

12 luni prin comunicații web. Pacienții alocați grupului de monitorizare a TA la domiciliu și doar de formare web au avut o creștere nesemnificativă a procentului de pacienți la TA (<140/90 mm Hg) comparativ cu îngrijirea obișnuită (36% [95% CI, 30% până la 42%] față de 31% [95% CI, 25% până la 37%]; $p = 1$). Adăugarea îngrijirii farmaciști bazate pe web a crescut semnificativ procentul de pacienți care au fost la obiectivul TA (56%; 95% CI, 49% până la 62%) în comparație cu îngrijirea obișnuită (31%; 95% CI, 25% până la 37%; p < 0,001) și monitorizarea TA la domiciliu și doar antrenament web (36%; 2%; p . 0,001). Autorii au concluzionat că managementul îngrijirii farmaciștilor a fost necesar pentru a îmbunătăți controlul TA atunci când este livrat printr-un site web securizat.

Majoritatea serviciilor de management de îngrijire cronică a hipertensiunii arteriale oferite de farmaciști sunt efectuate în cabinete de grup și în strânsă colaborare cu medicii. [58,63-65] Un studiu a evaluat efectul unui farmacist care lucrează îndeaproape cu medicii dintr-o clinică de predare rezidentă medicală pentru a îmbunătăți controlul TA. [65] Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată au fost randomizați într-un grup de control (n = 46) sau de intervenție (n = 49). TAS a scăzut cu 23 mm Hg în grupul de intervenție față de 11 mm Hg în grupul de control ($p < 0,001$). La sfârșitul studiului, 55% în intervenție față de 20% în grupul de control ($p < 0,001$) au fost la obiectivul TA.

Borenstein a raportat efectul co-managementului medic-farmacist al hipertensiunii într-un sistem integrat de sănătate. [63] Pacienții au fost randomizați fie la îngrijire obișnuită (n = 99) fie la un grup administrat în comun (n = 98), care au participat la o clinică de hipertensiune arterială condusă de farmaciști. Farmacistul a contactat medicul pacientului cu o evaluare și recomandări bazate pe un algoritm proiectat anterior, bazat pe dovezi. TA a fost redusă semnificativ mai mult în grupul cu administrare combinată decât în grupul de îngrijire obișnuită ($p < 0,01$) la 6, 9 și 12 luni (22 față de 9, 25 față de 10 și, respectiv, 22 față de 11 mm Hg). Semnificativ mai mulți pacienți din grupul administrat în comandă (60%) au atins obiectivul TA decât în grupul de îngrijire obișnuită (43%, $p = 0,02$).

Am efectuat două studii în cadrul clinicilor de asistență medicală primară, dintre care majoritatea au inclus cabinete de medicină de familie care au fost randomizate fie într-un grup de control, fie într-un grup de intervenție în modele randomizate grupate. [38,66] Primul studiu a înrolat 179 de pacienți cu TA necontrolată într-un studiu de 9 luni cu măsurători ale TA de către o asistentă medicală de cercetare. Diferența medie ajustată în TAS a fost de 8,7 (IC 95%: 4,4, 12,9) mm Hg în favoarea grupului de intervenție, în timp ce diferența în TAD a fost de 5,4 (IC: 2,8, 8,0) mm Hg. Nivelurile TA la 24 de ore au prezentat efecte similare, cu TAS medie de 8,8 (IC: 5,0, 12,6) mm Hg și TAD cu 4,6 (IC: 2,4, 6,8) mm Hg mai mici în grupul de intervenție. TA a fost obiectiv la 89,1% dintre pacienții din grupul de intervenție și 52,9% din grupul de control (odds ratio ajustat [OR] 8,9; IC: 3,8, 20,7; $p < 0,001$).

cabinete medicale de medicină de familie, randomizate fie în grupul de control, fie în grupul de intervenție. [66] Studiul a înrolat 402 de pacienți (vârsta medie 58,3 ani) cu hipertensiune arterială care nu era la obiectiv într-un grup de intervenție de 6 luni sau de control. Farmaciștii clinici au făcut recomandări de terapie medicamentoasă medicilor pe baza ghidurilor naționale. Asistentele de cercetare au efectuat măsurători ale TA și monitorizare 24 de ore. TA medie a scăzut cu 6,8/4,5 și 20,7/9,7 mm Hg în grupurile de control și, respectiv, de intervenție ($p <0,05$ pentru comparația TAS între grupuri). Diferența ajustată în TAS a fost -12,0 (95% CI: -24,0, 0,0) mm Hg. Nivelurile TA la 24 de ore au arătat diferențe similare între grupuri. TA a fost la obiectiv la 29,9% dintre pacienții din grupul de control și 63,9% din grupul de intervenție (OR ajustat 3,2; IC: 2,0, 5,1; $p < 0,001$).

Majoritatea studiilor de evaluare a îngrijirii în echipă, fie cu asistente sau farmaciști, au fost efectuate într-un număr mic de cabinete medicale. În schimb, studiul Collaboration Among Pharmacists and Phicicians To Improve Outcomes Now (CAPTION) a fost un studiu prospectiv, randomizat în cluster, a 32 de cabinete de asistență medicală primară din 15 state din SUA, stratificat și randomizat la: control, intervenție de 9 luni

(intervenție scurtă [BI]), intervenție de 24 de luni (intervenție susținută [SI]). Un obiectiv a fost de a determina efectul intervenției după întreruperea acesteia (BI) și altul a fost de a determina dacă intervenția a fost eficientă în populațiile minoritare. Am înrolat 625 de subiecți cu hipertensiune arterială necontrolată. [67] Au fost 239 de subiecți afro-americani (38%), 89 hispanici (14%) și 50% din populația totală avea diabet sau boală cronică de rinichi (CKD). Controlul TA (folosind cel de-al șaptelea Raport al Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale [JNC 7]) la 9 luni a fost de 43% în cabinetele de intervenție (n = 401) comparativ cu 34% în grupul de control (n = 224) (ajustat OR 1,52,95% la 1,529,99%, *p* . 0,059). Pe baza JNC 8, controlul TA a fost atins la 61% dintre subiecții de intervenție și 45% dintre subiecții de control la 9 luni (OR ajustat, 2,03 [IC 95% 1,29 până la 3,22], *p* = 0,003). Diferența ajustată în TAS/PAD medie între grupul de intervenție și grupul de control pentru toți subiecții la 9 luni a fost de -6,1/-2,9 mm Hg (*p* = 0,002 și , respectiv, *p* = 0,005), și a fost de -6,4/-2,9 mm Hg (*p* = 0,009 și p = 0,009, respectiv *p* = 0,04 la subiecții rasiali sau minori, respectiv 0,04). La vizita de 24 de luni, controlul TA a fost de 63%, 57% și 46% în grupurile BI, SI și control, respectiv . OR ajustat pentru BI comparativ cu grupul de control a fost 1,84 [IC 95% 0,89 până la 3,78], *p* = 0,098) și pentru SI cu grupul de control a fost 1,67 [IC 95% 0,86 până la 3,26], *p* = 0,13). Acesta este unul dintre puținele studii care au evaluat ce se întâmplă atunci când o intervenție este oprită. Acesta și alte studii [62,68,69] sugerează că o intervenție la farmacie are un efect susținut timp de cel puțin 18 luni după întreruperea tratamentului la majoritatea pacienților. Acesta este, de asemenea, unul dintre puținele studii menite să demonstreze că intervenția în farmacie a fost la fel de eficientă în populațiile minoritare subreprezentate ca și la subiecții non-minoritari.

Svarstad și colegii săi au înrolat 576 de pacienți afro-americani pentru o intervenție în farmaciile comunitare. [70] Subiecții cu intervenție au obținut îmbunătățiri mai mari în aderarea la reumplere (60% față de 34%, *p* < 0,001), PAS (-12,62 față de -5,31 mm Hg, *p* < 0,001) și controlul TA (50% față de 36%, *p* = 0,01) comparativ cu martorii. La șase luni după întreruperea intervenției, participanții la intervenție au prezentat îmbunătățiri susținute în aderarea la reumplere (*p* < 0,001) și TAS (*p* = 0,004), deși diferența în controlul TA nu a fost semnificativă (*p* < 0,05) în comparație cu participanții de control. Acest studiu a demonstrat că intervenția pe bază de farmacie a fost foarte eficientă la pacienții afro-americani.

Intervenții telefonice

Bosworth a comparat două intervenții de autogestionare pentru îmbunătățirea controlului TA în rândul pacienților hipertensivi (n = 636, 49% afro-americani). [52] Randomizat pentru a primi îngrijire obișnuită, o intervenție comportamentală (intervenție telefonică personalizată bilunar, administrată de asistente medicale, care vizează comportamentele legate de hipertensiune arterială), monitorizarea TA la domiciliu de trei ori pe săptămână sau intervenția comportamentală plus monitorizarea TA la domiciliu. La 24 de luni, îmbunătățirile proporției de pacienți cu control al TA față de grupul de îngrijire obișnuită au fost de 4,3% (IC 95%, -4,5% până la 12,9%) în grupul de intervenție comportamentală, 7,6% (IC, -1,9% până la 17,0%) în grupul de monitorizare a TA la domiciliu și 11,0% (IC, 198%, grupul de intervenție combinată, 198%). Față de îngrijirea obișnuită, diferența de 24 de luni în TAS a fost de 0,6 mm Hg (IC, -2,2 până la 3,4 mm Hg) pentru grupul de intervenție comportamentală, -0,6 mm Hg (IC, -3,6 până la 2,3 mm Hg) pentru grupul de monitorizare a TA și -3,9 mm Hg (IC, -0,9 mm Hg); modelele au fost similare pentru DBP.

Margolis a efectuat un studiu randomizat pe 450 de subiecți. [71] Comparativ cu grupul de îngrijire obișnuită, TAS a scăzut mai mult față de valoarea inițială în rândul pacienților din grupul de intervenție de telemonitorizare la 6 luni (-10,7 mm Hg [IC 95%, -14,3).

până la -7,3 mm Hg]; *p* < 0,001), la 12 luni (-9,7 mm Hg [95% CI, -13,4 până la -6,0 mm Hg]; *p* < 0,001), și la 18 luni (6 luni după întreruperea intervenției) (-6,6 mm Hg [95% CI, -10,7 până la -2,5 mm Hg, -10,7 până la -2,5 *p* = 0,00]; Aproape tot efectul a fost mediat de doi factori: o creștere a intensității tratamentului cu medicamente (24%) și creșterea utilizării monitorului TA la domiciliu (19%). [72]

Artinian a oferit depistare gratuită a BP afro-americanilor la diferite locații ale comunității, iar cei cu BP necontrolată și un telefon fix au fost randomizați la îngrijire obișnuită îmbunătățită (UC), inclusiv educație și identificarea resurselor pentru primirea de medicamente și îngrijire clinică, sau UC plus monitorizarea TA la domiciliu (HBPM) și telemetrie gestionată de asistentă. [73] La 12 luni, grupul de asistente de telemetrie a scăzut semnificativ TAS în comparație cu îngrijirea obișnuită îmbunătățită (diferență netă -5,5 mm Hg (*p* = 0,04). Schimbarea controlului TA nu a fost raportată.

Bosworth a randomizat pacienții fie la îngrijirea obișnuită, fie la unul dintre cele trei grupuri de intervenție prin telefon: (1) management comportamental administrat de asistentă medicală, (2) management al medicamentelor administrat de asistentă și administrat de medic sau (3) o combinație a ambelor. [74] Atât managementul comportamental, cât și managementul medicației au arătat îmbunătățiri semnificative în controlul TA, 12,8% (95% CI: 1,6%, 24,1%) și respectiv 12,5% (95% CI: 1,3%, 23,6%), la 12 luni, dar nu a existat nicio diferență la 18 luni. În analizele unui subgrup, printre cei cu control inițial slab al TA, TAS a scăzut în grupul combinat cu 14,8 mm Hg (IC 95%: -21,8, -7,8) la 12 luni și 8,0 mm Hg (IC 95%: -15,5, -0,5) la 18 luni, comparativ cu îngrijirea obișnuită.

Cabinetele private ale medicilor nu au adesea resursele necesare pentru a angaja farmaciști clinici pentru a efectua intervențiile descrise aici. Efectuăm două studii pentru a aborda această problemă prin utilizarea unui serviciu centralizat de risc cardiovascular, cu personal de farmaciști clinici, pentru a ajuta medicii primari să îmbunătățească managementul îngrijirii. Reducerea riscului cardiovascular îmbunătățit pentru a îmbunătăți îngrijirea primară rurală: (ICARE) studiu se desfășoară în 12 birouri din Iowa, iar farmaciștii de cercetare au obținut acces la EMR la toate birourile de intervenție. [26] Recomandările pentru medici sunt furnizate direct în EMR, în timp ce contactul frecvent cu pacientul se face prin telefon . De asemenea, efectuăm un alt studiu în 20 de cabinete medicale din SUA, care utilizează o intervenție similară. [27] Studiul MEDFOCUS va evalua un serviciu centralizat de risc cardiovascular (CVRS), bazat pe web. Aceste studii ar trebui să ajute la determinarea dacă farmaciștii clinici aflați într-un loc îndepărtat pot ajuta la îmbunătățirea gestionării afecțiunilor cronice.

Medicaid și populațiile deservite

Multe state au extins Medicaid în urma Legii privind îngrijirea la prețuri accesibile. Acești pacienți pot avea probleme socioeconomice semnificative care fac aderarea la medicamentele BP o provocare. Cele mai multe studii nu se concentrează în mod specific pe pacienții care primesc Medicaid, așa că este dificil să se evalueze strategiile specifice de îngrijire bazate pe echipe. Cu toate acestea, mai multe studii au examinat intervențiile în populațiile cu venituri mici și deservite.

Hill a studiat o intervenție mai intensivă a asistentei cu o intervenție educațională mai puțin intensivă la 309 bărbați afro-americani din mediul urban. TAS medie a fost cu 7,5 mm Hg mai mică în grupul intensiv, comparativ cu 3,4 mm Hg mai mare pentru intervenția mai puțin intensivă la 36 de luni (*p* = 0,001). Modificarea DBP față de linia de bază a fost -10,1 mm Hg pentru grupul mai intensiv și -3,7 mm Hg pentru grupul mai puțin intensiv (*p* = 0,005 pentru diferențele dintre grupuri). Proporția subiecților cu TA controlată (<140/90 mm Hg) a fost de 44% în grupul mai intensiv și de 31% în grupul mai puțin intensiv (*p* = 0,045).

Ma și colegii săi au efectuat un studiu randomizat de management de caz condus de asistente și dieteticieni pentru 419 pacienți cu venituri mici, din minorități etnice. [75] Studiul a implicat gestionarea mai multor factori de risc, dar efectul principal a fost îmbunătățirea TA în cazul în care TAS a fost mai mică în grupul de intervenție (-4,2 mm Hg) comparativ cu îngrijirea obișnuită (+2,6 mm Hg, $p = 0{,}003$). DBP a fost, de asemenea, semnificativ mai scăzută în grupul de intervenție, comparativ cu îngrijirea obișnuită (-6,0 față de -3,0 mm Hg, $p = 0{,}02$).

Un studiu efectuat la o populație Medicaid a constatat că pacienții cu hipertensiune arterială primesc în mod obișnuit un număr mare de alte medicamente cu o probabilitate mare pentru potențiale interacțiuni medicamentoase cu medicamentele antihipertensive. [76] Două studii de intervenții cuprinzătoare ale farmaciștilor pentru probleme multiple pentru pacienții care primesc Medicaid au demonstrat o terapie îmbunătățită și costuri reduse. [77,78] În analiza noastră a studiului CAPTION de mai sus, am evaluat dacă intervenția farmacistului a fost la fel de eficientă la subiecții care au primit diferite tipuri de asigurare. Toți subiecții aveau TA necontrolată la momentul inițial. Deși aceste date sunt încă nepublicate, am constatat că controlul TA după o intervenție de 9 luni a fost realizat la 48% dintre subiecții care au primit asigurare privată, 43% care au primit Medicare, 38% fără asigurare sau auto-plată și 36% care au primit Medicaid ($p = 0{,}102$). Toate studiile de mai sus sugerează că vor trebui luate în considerare strategii mai cuprinzătoare pentru a obține un control bun al TA la pacienții care primesc Medicaid.

UN MODEL INTEGRAT PENTRU A OFERA ÎNGRIJIREA HIPERTENSIUNII

Sistemele de sănătate și Centrul pentru Servicii Medicare și Medicaid (CMS) vor continua să implementeze strategii de îmbunătățire a îngrijirii la costuri mai mici. Dezvoltarea acestor standarde va conduce sistemele de sănătate să integreze mai bine îngrijirea prin utilizarea echipelor pentru a asigura managementul îngrijirii cronice pentru a îmbunătăți performanța.

Studiile discutate mai sus sugerează că gestionarea îngrijirii cronice oferită fie de asistente medicale, fie de farmaciști poate îmbunătăți controlul TA. Dacă o asistentă medicală, un farmacist sau ambele sunt folosite pentru a ajuta medicul va fi determinat în mare măsură de dimensiunea și structura clinicii, biroului sau a sistemului de sănătate. Cu toate acestea, studiile de mai sus nu ajută medicii sau administratorii să determine cum să utilizeze cel mai eficient amestecul de profesioniști necesar pentru a optimiza controlul TA în populațiile mari îngrijite de o clinică, un sistem de sănătate sau organizații de îngrijire gestionată.

Reorganizarea structurii și procesului de livrare a îngrijirilor

Următoarele modele propuse necesită ca BP să fie măsurat și clasificat corespunzător, așa cum sa discutat în alte capitole ale acestei cărți. Poate cel mai important aspect al obținerii succesului este ca clinica sau sistemul de sănătate să aibă o abordare orientată spre obiective pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Toți cei implicați în îngrijirea pacienților cu hipertensiune arterială trebuie să înțeleagă și să aibă „buy-in" cu privire la responsabilitatea lor de a atinge obiectivul BP la fiecare pacient. Obținerea unor rate optime de control va necesita probabil o schimbare completă în structura și procesul de furnizare a îngrijirii pentru a îndeplini standardele PCMH (Tabelul 48.3) . Clinica trebuie să treacă de la un model de îngrijire acută la un model de gestionare proactivă a afecțiunilor cronice și să angajeze pe deplin pacientul atunci când este posibil. De exemplu, cei care programează pacienții trebuie să înțeleagă cerința de continuitate cu echipa de management al hipertensiunii arteriale. Clinica trebuie să instituie procese de urmărire a pacienților, să le reamintească de vizita lor viitoare la cabinet și să-i contacteze atunci când nu se prezintă la o programare. Pacienții ar trebui să aibă acces să își programeze propriile întâlniri, să trimită un e-mail furnizorilor și să primească asistență pe web.

Instrumentele de sprijinire a deciziilor și abordările bazate pe dovezi pentru gestionarea hipertensiunii arteriale care sprijină în mod eficient medicii și alți furnizori sunt esențiale pentru succesul programelor de îngrijire cronică.

Modele propuse pentru fiecare membru al echipei

Medicul va fi responsabil pentru diagnosticarea și evaluarea corectă a hipertensiunii arteriale pentru cauze secundare potențiale, factori de risc suplimentari și afectarea organelor țintă. Asistența poate oferi educație și consiliere pacienților cu hipertensiune arterială necomplicată care nu iau medicamente antihipertensive. Această educație ar include discuții amănunțite despre toate modificările stilului de viață, renunțarea la fumat și cum să împuternicească pacientul să implementeze aceste strategii. Dacă cabinetul sau sistemul de sănătate include un consilier comportamental sau un nutriționist, această persoană ar putea oferi pacientului consiliere aprofundată despre dietă și strategii de slăbire. Dacă acești profesioniști nu sunt disponibili, asistenta medicală specializată în managementul hipertensiunii poate oferi această educație. Asistenta poate vedea apoi pacienții pentru urmărire la intervale adecvate pentru a evalua progresul. Dacă medicamentele au fost prescrise, asistentei i se poate da responsabilitatea de a modifica medicamentele și de a ajusta dozele prin protocol. [2]

Dacă clinica angajează un farmacist pentru a ajuta la gestionarea îngrijirii, farmacistul ar trebui să asiste la proiectarea unui medicament specific și a unui regim de monitorizare, în special pentru pacienții cu afecțiuni coexistente, hipertensiune arterială rezistentă la tratament sau cei cu risc de interacțiuni importante medicament-medicament. Farmacistului ar trebui să i se ofere un program clinic și o cameră pentru a vedea astfel de pacienți. De asemenea, farmacistul ar putea consilia pacienții cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor, administrarea, depozitarea și reacțiile adverse care ar putea apărea. Cea mai bună utilizare a unui farmacist poate fi să ofere îngrijire și titrare a medicamentelor pentru pacienții care nu sunt la obiectivul BP. Datele noastre sugerează că managementul medicamentelor de către farmacist trebuie să aibă loc în mod frecvent și medicamentele titrate rapid pentru a atinge obiectivul TA și funcționează cel mai bine dacă farmacistul este responsabil pentru efectuarea modificărilor de medicamente necesare. [38,66,67,79] Odată ce obiectivul BP este atins, farmacistul poate trimite pacientul înapoi către asistentă și medic.

Eficiența poate fi mult îmbunătățită prin utilizarea telefonului sau a internetului pentru monitorizarea de către asistentă sau farmacist pentru a evalua medicația și respectarea dietei. [25,80] Monitorizarea și implicarea pacientului pot fi întărite în continuare prin utilizarea monitorizării TA la domiciliu atâta timp cât pacientul este instruit corespunzător și raportează în mod fiabil și precis valorile TA. De asemenea, este esențial ca pacientul și echipa să înțeleagă importanța obiectivelor mai mici pentru TA la domiciliu (de exemplu, <135/85 mm Hg) în comparație cu presiunile clinice (<140/90 mm Hg). Din nou, monitorizarea poate fi facilitată prin implicarea farmaciștilor comunitari.

Un program eficient de management al îngrijirii cronice trebuie să aibă un mecanism care să le reamintească pacienților de vizitele la cabinet, să cheme pacienții care nu se prezintă la vizite la cabinet și, poate, să includă o persoană care să servească drept punct de contact inițial atunci când pacientul are nevoie de asistență. Acest individ nu trebuie să fie un profesionist înalt pregătit și, dacă este de fapt, ar putea fi o persoană neprofesională. [81] Unele modele includ acest individ într-un rol de îngrijire care include oferirea de mementouri telefonice, coordonarea programării de urmărire și salutarea inițială a pacientului și plasarea acestuia în camera de examinare ca strategie de îmbunătățire a continuității.

Medicul trebuie să vadă pacientul la intervale adecvate pentru a efectua examinări fizice periodice și evaluări ulterioare pentru afectarea organului țintă. Medicul trebuie să coordoneze îngrijirea acordată pacientului. Dacă în orice moment apar semne sau simptome noi, medicul trebuie să evalueze pacientul.

Mulți pacienți cu hipertensiune arterială vor avea afecțiuni coexistente, complicații sau alte terapii medicamentoase care pot face deciziile de tratament mai dificile. Modelul descris mai sus ar fi, în general, eficient pentru acești pacienți complicați, cu câteva modificări, cu excepția faptului că medicul poate avea nevoie de o urmărire mai atentă a acestor pacienți mai complexi. În plus, ar putea fi adecvat să se angajeze mai pe deplin farmacistul clinic pentru astfel de pacienți. [23,82] În acest model, farmacistul va efectua o evaluare amănunțită a medicamentelor și dozelor, va evalua parametrii de laborator, reacțiile adverse, interacțiunile medicament-medicament, interacțiunile medicament-boală și costurile. [23] În funcție de sistemul de sănătate, farmacistului i se poate delega responsabilitatea de a face modificări ale medicamentelor sau ajustări ale dozelor pentru a îmbunătăți controlul TA și/sau controlul altor afecțiuni precum diabetul sau dislipidemia. În alte situații, farmacistul ar face recomandări specifice pentru modificări medicului. Asistenta va continua să vadă pacientul pentru vizitele de urmărire, dar farmacistul poate, de asemenea, să vadă pacientul pentru a ajuta la modificări mai complexe ale medicamentelor.

Acest model propus ar necesita în mod evident o mare comunicare între medicul primar, farmacistul clinician, asistenta medicală și orice alți furnizori implicați în îngrijirea pacientului. Documentația exactă și completă a evidenței medicale este esențială. În plus, ar fi ideal să se stabilească protocoale, politici și proceduri pentru comunicare, triaj și trimitere înapoi la medic și utilizarea specialiștilor, astfel încât transferurile de informații să fie coordonate și complete. Desigur, toți membrii echipei propuși ar trebui să aibă abilități adecvate pentru a gestiona pacienții cu afecțiuni cronice. Farmacistii pot deveni certificati in farmacoterapie si exista si alte programe de certificare pentru alti profesionisti. Societatea Americană de Hipertensiune (ASH) a oferit de mulți ani un examen de certificare pentru medicii care doresc să devină specialiști în hipertensiune arterială. ASH a anunțat recent că examenul de acreditare ASH Certified Hypertension Clinician va fi oferit farmaciștilor, asistenților medicali, asistenților și medicilor de asistență medicală primară în 2016. Programele de certificare și certificare vor fi din ce în ce mai importante pentru a demonstra competența în hipertensiune arterială și alte afecțiuni cronice.

REZUMAT

Managementul orientat spre obiective al pacienților cu hipertensiune arterială poate fi asigurat de medici, farmaciști, asistente și, probabil, alți profesioniști. Modelele coordonate și colaborative care includ managementul interdisciplinar au fost superioare îngrijirii oferite de indivizi. Pentru a oferi în mod optim îngrijire cronică pacienților cu hipertensiune arterială, întregul sistem de livrare trebuie să fie structurat pentru a se concentra pe un model de îngrijire cronică. În loc să așteptați ca pacienții să se prezinte la cabinet sau să așteptați ca aceștia să vină la fiecare vizită programată, trebuie implementate strategii pentru a asigura respectarea vizitelor la cabinet prin mementouri și apeluri telefonice pentru întâlnirile ratate. Îngrijirea trebuie acordată la momente convenabile pentru pacient, cu așteptări minime înainte de a fi văzut. Vizitele de îngrijire și de birou pot fi coordonate de un neprofesionist care se asigură că pacienților li s-au amintit vizitele lor și îi ajută să-i ghideze prin vizite cu o notă personală. În setările în care acest model interdisciplinar a fost implementat, ratele de control al TA au fost semnificativ îmbunătățite. Sistemele de sănătate și cabinetele medicale ar trebui să stabilească modul în care pot încorpora aceste concepte în îngrijirea pacienților cu afecțiuni cronice, pentru a atinge niveluri ridicate de performanță în PCMH.

Referințe

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Tendințele SUA în prevalență, conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale, 1988-2008. *JAMA* . 2010;303:2043-2050.
2. Shaw KM, Handler J, Wall HK, Kanter MH. Îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale într-o - populație multietnică mare din California prin schimbări în furnizarea de asistență medicală, 2004-2012. *Prev Dis* . 2014;11:E191.
3. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, Desalvo KB. Prevalența și predictorii aderenței slabe la medicamentele antihipertensive într-o clinică de sănătate urbană. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2007;9:179-186.
4. Kressin NR, Wang F, Long J, și colab. Rasa pacienților hipertensivi, convingerile de sănătate, procesul de îngrijire și aderarea la medicamente. *J Gen Intern Med* . 2007;22:768-774.
5. Ogedegbe G, Harrison M, Robbins L, Mancuso CA, Allegante JP. Bariere și facilitatori ai aderenței la medicamente la afro-americanii hipertensivi: un studiu calitativ. *Ethn Dis* . 2004;14:3-12.
6. Christensen AJ, Howren MB, Hillis SL și colab. Convingerile pacienților și ale medicului despre controlul asupra sănătății: asocierea credințelor simetrice cu aderarea la regimul de medicamente. *J Gen Intern Med* . 2010;25:397-402.
7. O'Connor PJ. Depășiți inerția clinică pentru a controla tensiunea arterială sistolică. *Arch Intern Med* . 2003;163:2677-2678.
8. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Inerția terapeutică este un impediment pentru atingerea obiectivelor de control al tensiunii arteriale Healthy People 2010. *Hipertensiune arterială* . 2006;47:345-351.
9. Grumbach K, Bodenheimer T. Pot echipele de îngrijire medicală să îmbunătățească practica de îngrijire primară? *JAMA* . 2004;291:1246-1251.
10. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Îmbunătățirea îngrijirii primare pentru pacienții cu boli cronice. *JAMA* . 2002;288:1775-1779.
11. Wagner EH, Austin BT, Davis C, Hindmarsh M, Schaefer J, Bonomi A. Îmbunătățirea îngrijirii bolilor cronice: traducerea dovezilor în acțiune. *Health Aff (Millwood)* . 2001;20:64-78.
12. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG și colab. Strategii de îmbunătățire a calității pentru - managementul hipertensiunii: o revizuire sistematică. *Îngrijire medicală* . 2006;44:646-657.
13. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. Potența intervențiilor de îngrijire bazate pe echipe pentru hipertensiune arterială: o meta-analiză. *Arch Intern Med* . 2009;169:1748-1755.
14. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, et al. Efectul farmaciștilor din SUA ca membri ai echipei asupra îngrijirii pacienților: revizuire sistematică și meta-analize. *Îngrijire medicală* . 2010;48:923-933.
15. Berenson RA, Hammons T, Gans DN, et al. O casă nu este o casă: păstrarea pacienților în centrul reproiectării practicii. *Health Aff (Millwood)* . 2008;27:1219-1230.
16. Rosenthal TC. Advancing Medical Homes: revizuire a literaturii bazate pe dovezi pentru a informa politica de sănătate. www.ahec.buffalo.edu .
17. Kellerman R, Kirk L. Principiile căminului medical centrat pe pacient. *Sunt un medic de familie* . 2007;76:774-775.
18. Rosenthal TC. Căminul medical: dovezi în creștere pentru a susține o nouă abordare a îngrijirii primare. *J Am Board Fam Med* . 2008;21:427-440.
19. Comitetul Național pentru Asigurarea Calității. Standarde pentru domiciliul medical centrat pe pacient (PCMH 2014). www.ncqa.org/Programs/Recognition/RelevanttoAllRecognition/RecognitionTraining/PCMH2014Standards.aspx .
20. Reid RJ, Coleman K, Johnson EA și colab. Căminul medical de grup în anul doi: economii de costuri, satisfacție mai mare a pacienților și mai puțin epuizare pentru furnizori. *Health Aff (Millwood)* . 2010;29:835-843.
21. Reid RJ, Fishman PA, Yu O, et al. Demonstrație medicală la domiciliu centrată pe pacient: o evaluare prospectivă , cvasi-experimentală, înainte și după evaluare. *Am J Manag Care* . 2009;15:e71-e87.
22. Shi L, Forrest CB, Von Schrader S, Ng J. Vulnerabilitatea și relația pacient-practician : rolurile gatekeeping și performanța asistenței primare. *Am J Sănătate Publică* . 2003;93:138-144.
23. Merenich JA, Olson KL, Delate T, Rasmussen J, Helling DK, Ward DG. Beneficiile de reducere a mortalității ale unui program cuprinzător de îngrijire cardiacă pentru pacienții cu boală coronariană ocluzivă. *Farmacoterapia* . 2007;27:1370-1378.
24. Smith M, Bates DW, Bodenheimer T, Cleary PD. De ce farmaciștii aparțin căminului medical. *Health Aff (Millwood)* . 2010;29:906-913.
25. Green BB, Cook AJ, Ralston JD și colab. Eficacitatea monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu, a comunicării web și a îngrijirii farmaciștilor asupra controlului hipertensiunii arteriale: un studiu controlat randomizat. *JAMA* . 2008;299:2857-2867.
26. Carter BL, Levy BT, Gryzlak B, et al. Un serviciu centralizat de risc cardiovascular pentru a îmbunătăți respectarea ghidurilor în cabinetele private de asistență medicală primară. *Contemp Clin Trials* . 2015;43:25-32.
27. Carter BL, Coffey CS, Chrischilles EA, et al. Un studiu randomizat grupat al unui serviciu centralizat de risc cardiovascular de farmacie clinică pentru a îmbunătăți respectarea ghidului. *Farmacoterapia* . 2015;35:653-662.
28. Wagner EH. Rolul echipelor de îngrijire a pacienților în managementul bolilor cronice. *BMJ* . 2000;320:569-572.
29. Von Korff M, Gruman J, Schaefer J, Curry SJ, Wagner EH. Managementul colaborativ al bolilor cronice. *Ann Intern Med* . 1997;127:1097-1102.
30. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensibilitatea rezultatelor pacientului la intervențiile farmaceutice. Partea a II-a: revizuire sistematică și meta-analiză în managementul hipertensiunii arteriale . *Ann Pharmacother* . 2007;41:1770-1781.
31. Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, et al. Îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale prin intervenții ale farmaciștilor: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *J Am Inima Asoc* . 2014;3:e000718.
32. Hawkins DW, Fiedler FP, Douglas HL, Eschbach RC. Evaluarea unui farmacist clinician în îngrijirea pacienților hipertensivi și diabetici. *Am J Hosp Pharm* . 1979;36:1321-1325.
33. Schneider PJ, Larrimer JN, Visconti JA, Miller WA. Eficacitatea rolului unui farmacist în întreținerea pacienților cu hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă congestivă. *Contemp Pharm Pract* . 1982;5:74-79.
34. Erickson SR, Slaughter R, Halapy H. Capacitatea farmaciștilor de a influența rezultatele terapiei hipertensiunii. *Farmacoterapia* . 1997;17:140-147.
35. Mehos BM, Saseen JJ, MacLaughlin EJ. Efectul intervenției farmacistului și inițierea monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată. *Farmacoterapia* . 2000;20:1384-1389.
36. Okamoto MP, Nakahiro RK. Evaluarea farmacoeconomică a unei clinici de hipertensiune administrată de farmacist. *Farmacoterapia* . 2001;21:1337-1344.
37. Vivian EM. Îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale într-o clinică de hipertensiune administrată de farmacist. *Farmacoterapia* . 2002;22:1533-1540.
38. Carter BL, Bergus GR, Dawson JD, et al. Un studiu randomizat în grup pentru a evalua colaborarea medic/farmacist pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:260-271.
39. Artinian NT, Washington OG, Templin TN. Efectele telemonitorizării acasă și ale monitorizării comunitare asupra controlului tensiunii arteriale la afro-americanii urbani: un studiu pilot. *Inimă Plămân* . 2001;30:191-199.

40. Gabbay RA, Lendel I, Saleem TM, et al. Managementul cazurilor de asistent medical îmbunătățește tensiunea arterială , suferința emoțională și screeningul complicațiilor diabetului. *Diabet Res Clin Pract* . 2006;71:28-35.
41. Curzio JL, Rubin PC, Kennedy SS, Reid JL. O comparație a managementului pacienților hipertensivi de către asistenți medicali în comparație cu îngrijirea spitalicească convențională. *J Hum Hipertens* . 1990;4:665-670.
42. Hill MN, Han HR, Dennison CR și colab. Îngrijirea și controlul hipertensiunii la bărbații afro-americani urbani defavorizați: rezultate comportamentale și fiziologice la 36 de luni. *Sunt J hipertens* . 2003;16:906-913.
43. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Asistenta a condus intervenții pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale la persoanele cu hipertensiune arterială: revizuire sistematică și meta-analiză. *BMJ* . 2011;341:c3995.
44. Proia KK, Thota AB, Njie GJ, et al. Îngrijire în echipă și control îmbunătățit al tensiunii arteriale: o revizuire sistematică a ghidului comunitar. *Am J Prev Med* . 2014;47:86-99.
45. Kulchaitanaroaj P, Brooks JM, Ardery G, Newman D, Carter BL. Costuri sporite asociate cu colaborarea dintre medic și farmacist pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale. *Farmacoterapia* . 2012;32:772-780.
46. Polgreen LA, Han J, Carter BL și colab. Eficiența costurilor a unei intervenții de colaborare medic-farmacist pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2015;66:1145-1151.
47. Jacob V, Chattopadhyay SK, Thota AB, et al. Economia îngrijirii în echipă în controlul tensiunii arteriale: o revizuire sistematică a ghidului comunitar. *Am J Prev Med* . 2015;49:772-783.
48. Allen JK, Dennison CR. Studii randomizate ale intervențiilor de îngrijire medicală pentru prevenirea secundară la pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă: revizuire sistematică. *J Cardiovasc Nurs* . 2010;25:207-220.
49. DeBusk RF, Miller NH, Superko HR și colab. Un sistem de management de caz pentru modificarea factorului de risc coronarian după infarctul miocardic acut. *Ann Intern Med* . 1994;120:721-729.
50. Rudd P, Miller NH, Kaufman J, et al. Managementul asistentei pentru hipertensiune arterială. O abordare sistemică. *Sunt J hipertens* . 2004;17:921-927.
51. Bosworth HB, Olsen MK, Dudley T, și colab. Educația pacienților și sprijinul pentru decizia furnizorului pentru controlul tensiunii arteriale în asistența medicală primară: un studiu randomizat în grup. *Sunt Inima* J. 2009;157:450-456.
52. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM și colab. Două intervenții de autogestionare pentru a îmbunătăți controlul hipertensiunii arteriale: un studiu randomizat. *Ann Intern Med* . 2009;151:687-695.
53. Bosworth H, Powers BJ, Olsen MK și colab. Gestionarea tensiunii arteriale la domiciliu poate îmbunătăți controlul tensiunii arteriale: rezultate dintr-un studiu controlat randomizat. *Arch Int Med* . 2011;171:1173-1180.
54. Sikka R, Waters J, Moore W, Sutton DR, Herman WH, Aubert RE. Practicile de evaluare renală și efectul managementului de caz al asistentei medicale la pacienții cu diabet zaharat din organizațiile de întreținere a sănătății. *Îngrijirea diabetului* . 1999;22:1-6.
55. Logan AG, Milne BJ, Achber C, Campbell WP, Haynes RB. Tratamentul hipertensiunii la locul de muncă de către asistente special instruite. Un proces controlat. *Lancet* . 1979;2:1175-1178.
56. Mundinger MO, Kane RL, Lenz ER, et al. Rezultate de îngrijire primară la pacienții tratați de asistente medicale sau de medici: un studiu randomizat. *JAMA* . 2000;283:59-68.
57. Guerra-Riccio GM, Artigas Giorgi DM, Consolin-Colombo FM, et al. Vizitele frecvente ale asistentei scad efectul de blană albă în hipertensiunea în stadiul III. *Sunt J hipertens* . 2004;17:523-528.
58. Carter BL, Zillich AJ, Elliott WJ. Cum farmaciștii pot ajuta medicii să controleze tensiunea arterială. *J Clin Hypertens* . 2003;5:31-37.
59. Zillich AJ, Sutherland JM, Kumbera PA, Carter BL. Rezultatele hipertensiunii arteriale prin monitorizarea și evaluarea tensiunii arteriale de către farmaciști (studiu HOME). *J Gen Intern Med* . 2005;20:1091-1096.
60. Park JJ, Kelly P, Carter BL, Burgess PP. Îngrijire farmaceutică cuprinzătoare în cadrul lanțului (farmaciei). *J Am Pharm Asoc* . 1996;NS36:443-451.
61. McKenney JM, Slining JM, Henderson HR, Devins D, Barr M. Efectul serviciilor de farmacie clinică asupra pacienților cu hipertensiune arterială esențială. *Circulația* . 1973;48:1104-1111.
62. Parker CP, Cunningham CL, Carter BL, Vander Weg MW, Richardson KK, Rosenthal GE. O abordare cu metode mixte pentru a evalua intervenția unui farmacist pentru veteranii cu hipertensiune . *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2014;16:133-140.
63. Borenstein JE, Graber G, Saltiel E, et al. Cogestionarea hipertensiunii de către medic-farmacist : un studiu randomizat, comparativ. *Farmacoterapia* . 2003;23:209-216.
64. Bogden PE, Koontz LM, Williamson P, Abbott RD. Echipa de medic și farmacist. O abordare eficientă a reducerii colesterolului. *J Gen Intern Med* . 1997;12:158-164.
65. Bogden PE, Abbott RD, Williamson P, Onopa JK, Koontz LM. Comparând îngrijirea standard cu abordarea unei echipe de medici și farmaciști pentru hipertensiunea arterială necontrolată. *J Gen Intern Med* . 1998;13:740-745.
66. Carter BL, Ardery G, Dawson JD, et al. Colaborarea dintre medici și farmaciști pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 2009;169:1996-2002.
67. Carter BL, Coffey CS, Ardery G, et al. Studiu randomizat în grup al unui model de colaborare medic/farmacist pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* . 2015;8:235-243.
68. Wentzlaff DM, Carter BL, Ardery G, et al. Control susținut al tensiunii arteriale după întreruperea intervenției unui farmacist. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011;13:431-437.
69. Carter BL, Doucette WR, Franciscus CL, Ardery G, Kluesner KM, Chrischilles EA. Deteriorarea controlului tensiunii arteriale după întreruperea unei intervenții în colaborare medic-farmacist. *Farmacoterapia* . 2010;30:228-235.
70. Svarstad BL, Kotchen JM, Shireman TI, et al. Îmbunătățirea aderenței la reumplere și controlul hipertensiunii la pacienții de culoare: studiul Wisconsin TEAM. *J Am Pharm Assoc (2003)* . 2013;53:520-529.
71. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Efectul telemonitorizării tensiunii arteriale la domiciliu și al managementului farmacistului asupra controlului tensiunii arteriale: un studiu clinic randomizat în grup. *JAMA* . 2013;310:46-56.
72. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Un studiu cu mai multe fațete de succes pentru a îmbunătăți controlul hipertensiunii în asistența medicală primară: de ce a funcționat? *J Gen Intern Med* . 2015;30:1665-1672.
73. Artinian NT, Flack JM, Nordstrom CK și colab. Efectele telemonitorizării gestionate de asistente asupra tensiunii arteriale la 12 luni de urmărire în rândul afro-americanilor din mediul urban. *Nurs Res* . 2007;56:312-322.
74. Bosworth HB, Powers BJ, Olsen MK și colab. Gestionarea tensiunii arteriale la domiciliu și control îmbunătățit al tensiunii arteriale: rezultate dintr-un studiu controlat randomizat. *Arch Int Med* . 2011;171:1173-1180.
75. Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. Amploarea potențialelor interacțiuni medicamentoase antihipertensive într-o populație Medicaid. *Sunt J hipertens* . 2002;15:953-957.
76. Ma J, Berra K, Haskell WL și colab. Managementul cazurilor pentru reducerea riscului de boli cardiovasculare într-un sistem județean de asistență medicală. *Arch Intern Med* . 2009;169:1988-1995.
77. Smith M, Giuliano MR, Starkowski MP. Connecticut: îmbunătățirea gestionării medicamentelor pacienților în îngrijirea primară. *Health Aff (Millwood)* . 2011;30:646-654.
78. Chrischilles EA, Carter BL, Lund BC, et al. Evaluarea programului de management al cazurilor farmaceutice Iowa Medicaid. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* . 2004;44:337-349.
79. Von Muenster SJ, Carter BL, Weber CA, et al. Descrierea intervențiilor farmacistului în timpul co-managementului medic-farmacist al hipertensiunii arteriale. *Pharm World Sci* . 2008;30:128-135.
80. Simon GE, VonKorff M, Rutter C, Wagner E. Studiu randomizat de monitorizare, feedback și management al îngrijirii prin telefon pentru a îmbunătăți tratamentul depresiei în asistența medicală primară. *BMJ* . 2000;320:550-554.
81. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, et al. Studiu clinic randomizat al strategiilor pentru îmbunătățirea complianței cu medicamentele în hipertensiunea primară. *Lancet* . 1975;1:1205-1207.
82. Olson KL, Rasmussen J, Sandhoff BG, Merenich JA. Managementul lipidelor la pacienții cu boală coronariană de către un serviciu de farmacie clinică într-o organizație de întreținere a sănătății model de grup. *Arch Intern Med* . 2005;165:49-54.

49 Înțelegerea și îmbunătățirea Aderența la medicamente

Mary G. George

Disclaimer: Constatările și concluziile din acest document sunt cele ale autorului și nu reprezintă neapărat poziția oficială a Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.

„Medicamentele nu funcționează la pacienții care nu le iau.”
—C. Everett Koop, MD

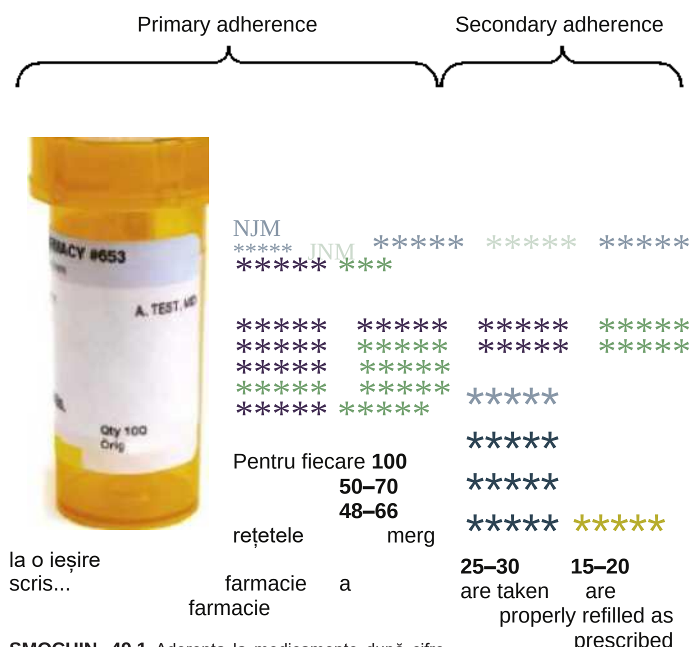
Respectarea medicamentelor este o preocupare majoră și în creștere de sănătate publică. Cu toate acestea, respectarea medicamentelor antihipertensive este crucială nu numai pentru controlul hipertensiunii, ci și pentru salvarea de vieți.

„Aderența ridicată la medicamentele antihipertensive este asociată cu șanse mai mari de control al tensiunii arteriale, dar neaderarea la medicamentele cardioprotectoare crește riscul de deces al pacientului de la 50% la 80%.” [1] Deși studiile raportează intervale largi de aderență la medicamentele antihipertensive atribuite diferitelor metodologii de neaderență estimată, o treime până la jumătate din primele prescripții nu sunt niciodată completate și doar 15% până la 20% dintre prescripții sunt reumplute și continuate conform prescripției (Fig . 49.1) . Se estimează că între o treime și două treimi din internările în spitale legate de medicamente sunt rezultatul unei aderențe slabe. [2] Pe baza datelor NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), 29,3% dintre adulții din Statele Unite au hipertensiune arterială (2013-2014), [3] 75,6% [4] erau pe medicamente (2011-2012) și doar 54,0% [3] au fost controlate (2013-2014). Astfel, 3 din 10 adulți care iau medicamente pentru hipertensiune rămân necontrolați. [3,4] Aderența slabă la medicație este un motiv important pentru a nu se atinge controlul hipertensiunii arteriale. [5]

Există multe definiții ale aderenței la medicamente, dar cele mai multe dintre ele se referă la două concepte: aderență sau complianță , care se referă la administrarea medicamentelor prescrise de furnizorul lor de asistență medicală în ceea ce privește momentul, doza și frecvența, [6,7.] și persistența, care continuă să ia medicamentul pe durata prescrisă a medicamentului (Fig. 49.2) . [7,8] În plus, unii oameni se referă la faptul că nu primiți niciodată o primă prescripție ca neaderare primară și neaderarea secundară ca nea lua medicamentul așa cum este prescris. Organizația Mondială a Sănătății definește respectarea drept măsura în care comportamentul unei persoane , în acest caz luarea de medicamente, corespunde cu recomandările convenite de la un furnizor de servicii medicale. [6] Aderența la medicamente implică un grup complex de comportamente și este afectată de factori multipli, inclusiv factori legați de pacient, factori furnizori, factori ai sistemului de îngrijire a sănătății, factori legați de afecțiune, factori legați de terapie și factori sociali/economici. [9] Respectarea medicamentelor a fost studiată pe larg pentru medicamentele antihipertensive, deoarece acestea sunt prescrise atât de frecvent, iar aderența este cheia pentru controlul hipertensiunii. [10] Într-un studiu din 2004, s-a estimat că 8,3 milioane de vizite la cabinet pe an pentru hipertensiune s-au încheiat probabil cu neaderarea la medicamentele prescrise. [10] Potrivit unui sondaj realizat de Comunitatea Națională **452**

Asociația Farmaciștilor, [11] dintre adulții cu vârsta de 40 de ani și peste, cel mai frecvent prescris medicament pentru o afecțiune cronică a fost medicamentele antihipertensive, 57% dintre respondenții la sondaj raportând că au luat medicamente pentru hipertensiune arterială.

Controlul eficient al hipertensiunii arteriale poate reduce semnificativ rata accidentelor vasculare cerebrale și a altor boli cardiovasculare, precum și decesul. [12] Datele din studiile clinice, care tind să aibă rate ridicate de aderență la medicamente, au arătat că - medicamentele antihipertensive pot reduce riscul de accident vascular cerebral cu 18% până la 40%, riscul de infarct miocardic cu 15% și mortalitatea de toate cauzele cu până la 60% pe o perioadă medie de urmărire de 2 până la 3 ani. [9,13] Mai multe studii au arătat relația directă dintre îmbunătățirea aderenței la medicamentele antihipertensive și ratele îmbunătățite de control al tensiunii arteriale. [14-17] Studiile care au analizat nivelurile pe termen scurt de aderență la medicamente cu costurile de îngrijire a sănătății legate de boală și riscul de spitalizare pentru hipertensiune arterială, au descoperit că, în general, costurile generale de îngrijire a sănătății au crescut odată cu scăderea chintilelor de aderență la medicamente, în ciuda costurilor crescute ale medicamentelor cu o aderență mai bună, iar cei cu aderență mai mică la medicamente au avut un risc crescut de spitalizare (Fig. 49.3). [18]



SMOCHIN. 49.1 Aderența la medicamente după cifre. *(Din Îmbunătățirea aderenței la medicamente în rândul pacienților cu hipertensiune arterială: o foaie de sfaturi pentru profesioniștii din domeniul sănătății .* http://millionhearts.hhs.gov *și* http://millionhearts.hhs.gov/files/TipSheet_HCP_MedAdherence.pdf *.)*

Conformitate

% of Doses taken as prescribed

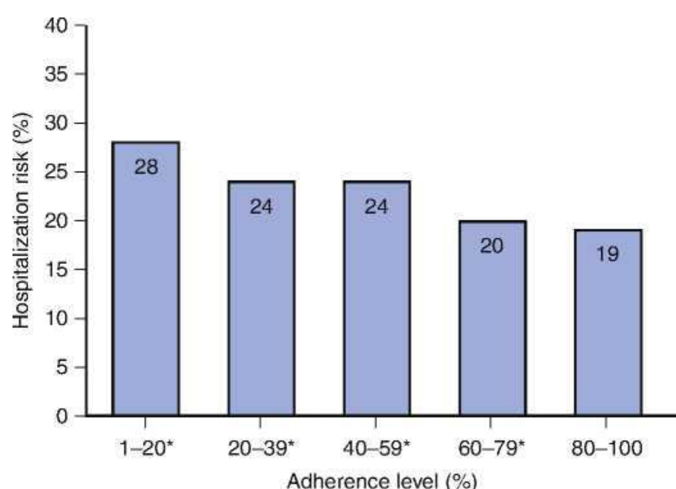
Începeți medicația

Days taking medication

Persistence

Opriți medicația

FIG. 49.2 Persistence vs. compliance. *(Adapted from Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions.* Value Health. *2008;11:44-47.)*



SMOCHIN. 49.3 Risc de spitalizare în funcție de nivelul de aderență. *Indica ca riscul de spitalizare este semnificativ mai mare decat riscul pentru grupul de aderenta de 80% pana la 100% ($p < 0,05$). *(Adaptat după Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impactul aderării la medicamente asupra riscului de spitalizare și costului de asistență medicală.* Med Care. *2005;43:521-530.)*

CASETA 49.1 Predictorii neaderenței

- Cunoștințe scăzute de alfabetizare/cunoaștere limitată a limbii engleze
- Fără adăpost
- Depresie
- Boala psihiatrică
- Abuzul de substanțe
- Funcție cognitivă scăzută sau afectare cognitivă
- Uitare
- Furie, stres psihologic, anxietate
- Lipsa de înțelegere a bolii
- Lipsa credinței în beneficiul tratamentului
- Cred că medicamentele nu sunt importante sau sunt dăunătoare
- Complexitatea regimului de medicamente
- Obosit de a lua medicamente
- Inconvenientul regimului de medicamente
- Efecte secundare sau teama de efecte secundare ale medicamentelor
- Costul medicamentelor, coplata sau ambele
- Bariere în calea accesului la îngrijire sau medicamente
- Urmărirea inadecvată sau planificarea externării programărilor ratate

(Adaptat de la Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353:487-497; American Society of Consultant Pharmacists, American Society on Aging. Adult meducation™ imbunatatirea aderenta la medicamente la adulti in varsta. www.adultmeducation.com ; Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Aderența și persistența la medicamente: o revizuire cuprinzătoare. Adv Ther. 2005;22:313-356.)

PREDICTORII NEADERENȚEI

Aderența la medicamente implică un set complex de comportamente, condiții și politici care trebuie să funcționeze într-o manieră coordonată și trebuie să fie individualizate pentru fiecare pacient (Caseta 49.1) . Au fost identificați peste 100 de factori care sunt asociați cu aderența la medicamente. [19] Doar jumătate dintre americanii tratați pentru hipertensiune arterială sunt aderenți la terapia lor pe termen lung. Într-un sondaj recent, [11] Când au fost întrebați despre comportamentele de neaderență, trei din patru respondenți adulți s-au implicat în cel puțin unul dintre cele șapte comportamente de neaderență (57% au omis dozele, 20% nu au completat rețeta și 14% au încetat să ia medicamentul). Elementele identificate ca predictori puternici ai aderenței la medicamente au fost conectate cu un farmacist și consultând întotdeauna același medic, accesibilitatea era al doilea cel mai puternic predictor al aderenței , iar alți predictori se simțeau informați cu privire la sănătatea cuiva și cunoșteau importanța administrării medicamentelor conform prescripției. Fischer și colab. a constatat că între 26,4% și 28,4% dintre rețetele electronice de medicamente antihipertensive nu au fost niciodată completate la prima dată când medicamentul a fost prescris; totuși, rețetele electronice pentru antihipertensive pentru care pacientul luase deja medicamentul aveau mai multe șanse să fie completate cu doar 9,8% din rețetele electronice antihipertensive necompletate. [20,21] Ei au descoperit, de asemenea, că rețetele electronice trimise la o farmacie aveau mai multe șanse să fie completate decât rețetele tipărite date pacientului și că rețetele electronice trimise direct către un serviciu de comandă prin poștă erau cele mai multe probabil să fie umplut, deoarece nu a necesitat nicio acțiune din partea pacientului.

MOTIVE PENTRU NEADERERE

Factorii sistemului de îngrijire a sănătății care afectează aderarea la medicamente includ lipsa de continuitate cu un furnizor de îngrijire sau consultarea unui furnizor de îngrijire diferit de fiecare dată când se accesează îngrijirea, la fel ca și costul medicamentelor, lipsa materialelor educaționale despre hipertensiune arterială și importanța luării medicamentelor prescrise, care nu sunt adecvate din punct de vedere cultural sau sunt scrise la un nivel prea ridicat de alfabetizare (Fig. 49.4) . **Factorii legați de furnizor** care afectează aderența includ abilitățile de comunicare a furnizorului, lipsa de întărire pozitivă din partea furnizorului cu privire la aderarea la medicamente, timpii lungi de așteptare la programări, capacitatea slabă a furnizorului de a educa pacientul cu privire la starea lor, diferențele între convingerile de sănătate ale furnizorului și ale pacientului și o relație mai puțin decât optimă furnizor-pacient. **Factorii legați de terapie** includ regimuri de medicamente complicate sau regimuri care sunt incomode pentru pacient și efectele secundare ale medicamentului. Multe afecțiuni cronice, în special cele care fac pacientul să fie simptomatic sau să se simtă bolnav, pot concura pentru atenția pacientului față de aderarea la medicamente pentru o afecțiune cum ar fi hipertensiunea arterială,

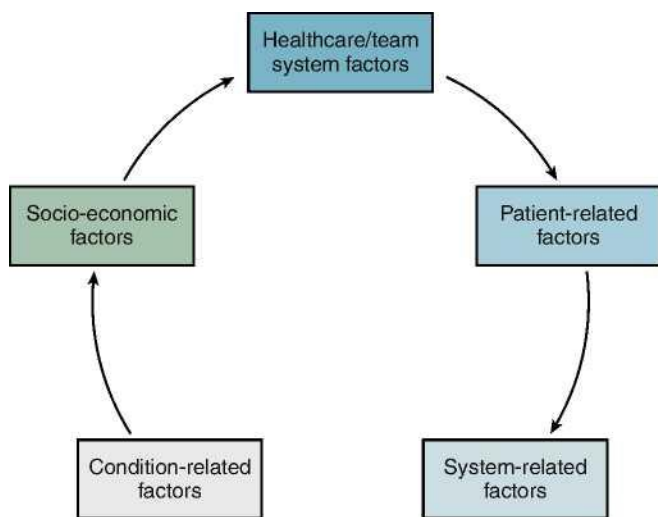


FIG. 49.4 Dimensions of adherence. *(Adapted from World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva. 2003;* http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf. *Accessed 02/12/2016.)*

care de obicei nu are simptome, afecțiuni precum depresia, afecțiunile de sănătate mintală precum psihoza și o lipsă generală a simptomelor cu hipertensiune arterială pot duce la o aderență slabă. Factori sociali și economici care pot împiedica aderarea la medicamente, inclusiv cunoașterea limitată a limbii engleze, costul medicamentelor, lipsa sprijinului familiei , lipsa adăpostului și convingerile culturale despre sistemul de sănătate, boală sau tratament. În cele din urmă, există **factori legați de pacient** care contribuie la o aderență slabă, dar este important să recunoaștem că nu toți sunt controlați de către pacient. Deficiențe precum problemele de vedere, auz, cognitiv, de mobilitate sau de înghițire pot avea un efect asupra capacității pacientului de a lua medicamentul așa cum este prescris. Alți factori care influențează aderența includ depresia, teama de potențiale efecte secundare, lipsa cunoștințelor despre boală, lipsa de încredere în capacitatea lor de a lua medicamentele așa cum le-a fost prescris, teama de a fi stigmatizat sau etichetat ca „având o boală”, lipsa de credință sau încredere în sistemul de îngrijire a sănătății, așteptările sau atitudinile cu privire la medicamentele care le pot interfera sau nu pot afecta motivația . stilul de viață sau programul de lucru și abuzul de substanțe. [2,9,22-24]

Un sondaj recent al consumatorilor a întrebat respondenții despre motivele pentru care nu își iau medicamentele pentru tensiunea arterială așa cum le-au fost prescrise. În general, 30,5% au recunoscut că nu și-au luat medicamentele conform instrucțiunilor. Cele mai frecvente motive pentru neaderență au fost uitarea de a-l lua (23,6%), faptul că nu au nevoie de ea (27,1%) și nu își pot permite (35,1%). [21] În mod similar, întrebat despre rațiunea neaderării lor, 39,2% au spus că fac mai mult exerciții fizice, 41,9% au spus că încearcă să slăbească sau au slăbit, 42,4% au spus că își schimbă obiceiurile alimentare și 53,1% au spus că reduc consumul de sare. Aderarea a fost asociată semnificativ cu venituri mai mici, etnie hispanica, vârstă mai tânără și depresie. [25]

STRATEGII ŞI INTERVENŢII PENTRU ÎMBUNĂTĂŢIREA ADEREI

Strategiile de îmbunătățire a aderenței la medicamente se bazează pe comunicare eficientă, intervenții eficiente și măsurarea aderenței la medicamente (Caseta 49.2) . Un stil de comunicare colaborativă a fost asociat cu o aderență îmbunătățită la medicamente. [24] Ratanawongsa [26] și colegii au efectuat un studiu transversal în cadrul unui singur sistem de îngrijire a sănătății a 9377 de pacienți cu diabet zaharat pe medicamente

CASETA 49.2 Predictori ai aderenței

1. Legătura cu un farmacist și vizitarea mereu la același medic
2. Accesibilitate
3. Să se simtă informat cu privire la sănătatea cuiva și să cunoască importanța luării medicamentelor așa cum este prescris
4. Furnizori care trezesc încredere și încredere
5. Implicarea pacientului în luarea deciziilor
6. Furnizorul înțelege problema (problemele) pacientului

(Adaptat de la Phelan JE ED, Langer G, Holyk G. Medication adherence in America: A national report card. Langer Research Associates for the National Community Pharmacists Association. www.ncpa.co/adherence/AdherenceReportCard_Full.pdf ; Ratanawongsa N, Karter AJ, Parker MM, et al. Med. 2013;173:210-218.)

aderența la agenții hipoglicemici, medicamentele hipolipemiante și medicamentele antihipertensive. Pacienții care au oferit evaluări mai scăzute ale furnizorului lor de asistență medicală au avut mai multe șanse de a avea o aderență slabă la medicamente. Mai exact, implicarea pacienților în luarea deciziilor a crescut aderența la medicamente cu 4% ($p = 0{,}04$), când pacientul credea că furnizorul a înțeles problema lor cu tratamentul, aderența a crescut cu 5% ($p = 0{,}02$), iar pacienții care au simțit că furnizorul a afișat încredere și a câștigat încrederea pacientului au îmbunătățit aderența cu 6% ($p = 0{,}00$).

Atitudinile și credințele diferite față de sănătate afectează implicarea în comportamente pozitive de sănătate. Înțelegerea convingerilor culturale ale pacientului cu privire la o afecțiune cum ar fi hipertensiunea arterială este importantă pentru a obține implicarea pacientului în autogestionarea hipertensiunii, inclusiv aderarea la medicamente. [27] Interviurile motivaționale au fost folosite pentru a promova schimbarea comportamentului în diferite situații, cum ar fi reducerea comportamentelor de risc pentru sănătate, renunțarea la fumat și îmbunătățirea aderenței la medicamente. Acesta constă din cinci principii de bază:

1. Dezvoltați discrepanța: ajutați pacientul să identifice discrepanța dintre comportamentul său actual și scopul dorit de aderență la medicație.
2. Exprimați empatia: stabiliți și mențineți relația cu pacientul cu o ascultare implicată, fără a judeca.
3. Evitați argumentarea și „reflexul de îndreptare”: concentrați-vă mai degrabă pe ajutarea pacientului cu auto-recunoașterea problemei, mai degrabă decât pe încercarea de a „remedia”.
4. Roll cu rezistență: implicați pacientul în rezolvarea problemelor pentru a îmbunătăți aderența.
5. Sprijiniți autoeficacitatea: sprijiniți și ajutați pacientul în stabilirea de strategii și obiective realiste pentru îmbunătățirea aderenței. [28,29]

Ogedegbe a efectuat un studiu de interviu motivațional în comparație cu îngrijirea obișnuită în rândul a 190 de afro-americani antihipertensivi. Grupul care a primit interviuri motivaționale a îmbunătățit semnificativ ratele de aderență în comparație cu îngrijirea obișnuită și a îmbunătățit reducerea tensiunii arteriale sistolice. [30]

INTERVENȚIILE EFICIENTE PENTRU REDUCEREA NEADEREI LA MEDICAMENTE TREBUIE SĂ FIE „SIMPLE”

Utilizarea mnemonicului **SIMPLU** poate îmbunătăți aderența pacientului (Fig. 49.5). [31]

Simplificarea regimului de medicație poate contribui în mare măsură către îmbunătățirea aderenței la medicamente, cum ar fi utilizarea unui antihipertensiv combinat sau prin utilizarea unui regim de administrare o dată pe zi, luarea în considerare a altor medicamente pe care pacientul le ia și conștientizarea activităților zilnice ale pacientului care pot interfera cu aderența la medicamente sunt extrem de importante. Întrebați dacă pacientul ar dori să-și gestioneze medicamentele zilnic

IMPLICA REGIMUL

- Evitați medicamentele cu cerințe speciale și ajustați timpul, frecvența, cantitatea și doza.
- Potriviți regimul cu activitățile zilnice ale pacientului.

MPART CUNOAȘTE

- Scrieți în mod clar instrucțiunile de prescripție și consolidați-le verbal și luarea deciziilor în comun pacient-furnizor.
- Furnizați site-uri web pentru lectură și informații suplimentare.

ODIFICAȚI CREDINȚELE ȘI COMPORTAMENTUL PACIENȚILOR

- Oferiți întărire pozitivă atunci când pacienții își iau medicamentele cu succes și oferiți stimulente dacă este posibil.
- Discutați cu pacienții pentru a înțelege și a aborda preocupările sau temerile lor.

ROVIDE COMUNICARE ȘI ÎNCREDERE

- Folosiți un limbaj simplu atunci când vorbiți cu pacienții.
- Atrageți contribuția pacientului cu privire la decizia de tratament și oferiți sprijin.
- Îmbunătățiți abilitățile de intervievare și exersați ascultarea activă.
- Amintiți-le pacienților să vă contacteze cabinetul pentru orice întrebări.

EAVE THE PIASTRE

- Înțelegeți predictorii de neaderență și abordați-i după cum este necesar cu pacienții.
- Puneți pacienților întrebări specifice despre atitudini, credințe și norme culturale legate de administrarea medicamentelor.
- Examinați autoeficacitatea în ceea ce privește îngrijirea în rândul populațiilor diverse din punct de vedere etnic și social.

VALOAREA ADEREA

- Întrebați pacienții despre aderență la fiecare vizită.
- Utilizați o scală de aderență la medicamente – majoritatea sunt disponibile online:
  - Morisky-4 (MMAS-4 sau Chestionarul de aderență la medicamente)
  - Morisky-8 (MMAS-8)
  - Raportul de deținere a medicamentelor (MPR)
  - Proporția zilelor acoperite (PDC)

SMOCHIN. 49.5 Utilizați metoda **SIMPLU** pentru a ajuta la îmbunătățirea aderenței la medicamente în rândul pacienților dumneavoastră. *(Adaptat după Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategii pentru a îmbunătăți aderarea pacientului: simplificând. Med Gen Med. 2005;7:4.* http://www.medscape.com/viewarticle/498339_3 *[Accesat în iulie 2016]).*

memento-uri (alarme, memento-uri electronice etc.), unități de dozare de medicamente sau cutii de pastile, deoarece toate acestea pot îmbunătăți aderența. Luați în considerare schimbarea situației pentru a satisface nevoile pacientului, mai degrabă decât schimbarea pacientului pentru a se potrivi regimului. Implicați pacientul în discuția cu privire la regim.

Împărtășirea cunoștințelor despre hipertensiune arterială, că de obicei nu are simptome, dar poate provoca totuși rău, și furnizarea de informații adecvate din punct de vedere cultural, care sunt ușor de înțeles, poate îmbunătăți aderența la medicamente. Din nou, implicarea în luarea deciziilor în comun furnizor-pacient poate îmbunătăți aderența. Menține echipa de îngrijire (medici, farmaciști, asistente, lucrători comunitari din domeniul sănătății) informată cu privire la plan, precum și implicarea familiei pacientului sau a îngrijitorului. Utilizarea unei abordări de echipă a managementului hipertensiunii arteriale poate întări discuțiile pacient-furnizor, direcțiile pentru administrarea medicamentelor, precum și abordarea alfabetizării și competențelor culturale cu probleme de sănătate. Folosirea unei metode de predare poate, de asemenea, să îmbunătățească cunoștințele și înțelegerea pacientului cu privire la hipertensiune arterială și importanța administrării medicamentelor . Pacienții care pot fi vulnerabili la cunoașterea scăzută a sănătății - includ adulții în vârstă, cei cu afecțiuni cronice multiple, populațiile minoritare și cei cu cunoaștere limitată a limbii engleze, cei deserviți medical. Cunoștințele scăzute în domeniul sănătății pot face să fie deosebit de dificilă înțelegerea instrucțiunilor privind medicamentele. Familiarizați-vă întreaga echipă de îngrijire a sănătății cu resursele de alfabetizare în domeniul sănătății. [32-36]

Modificarea convingerilor pacienților și a comportamentului uman, împuternicindu -i să-și autogestioneze hipertensiunea arterială poate dura timp, dar poate fi foarte puternică în asigurarea unei bune aderări la medicamente. Înțelegerea convingerilor pacienților despre hipertensiunea arterială și medicamentele, precum și înțelegerea - încrederii pacientului în capacitatea sa de a urmări respectarea medicamentelor este importantă. Asigurați-vă că pacienții înțeleg riscul particular pe care îl prezintă dacă nu își iau medicamentele și întrebați-i despre consecințele de a nu lua medicamentele. Folosiți interviurile motivaționale pentru a le înțelege convingerile și angajați-i să-și modifice convingerile, mai ales dacă au temeri de a lua medicamente sau ar beneficia de recompense pentru aderență.

Oferiți comunicare și încredere așa cum a fost identificat în studiul realizat de Ratanawongsa [26] ; furnizorii care depun eforturi pentru a genera încredere și încredere au ca rezultat o aderență îmbunătățită la medicamente . Din nou, folosiți interviurile motivaționale pentru a vă îmbunătăți abilitățile de comunicare și pentru a fi un ascultător activ atunci când comunicați cu pacientul. Oferiți sprijin emoțional pentru a încuraja comportamentul dorit de aderență la medicamente, inclusiv folosirea echipei de îngrijire a sănătății pentru a oferi suportul potrivit pentru fiecare pacient. Utilizați un limbaj simplu, care este clar, direct și amănunțit, precum și adecvat din punct de vedere cultural și nu uitați să solicitați părerea pacientului cu privire la deciziile de tratament. Înțelegeți dacă costul reprezintă o barieră și oferiți sfaturi despre cum să faceți față acestui lucru, precum și furnizarea de medicamente generice cu costuri mai mici, dacă este cazul.

Lasă părtinirea. Convingerile pe care le deține o persoană cu privire la puterea sa de a afecta situațiile influențează puternic atât puterea pe care o are de fapt de a face față provocărilor în mod competent, cât și alegerile pe care persoana este cel mai probabil să le facă. Acest lucru este evident și convingător în ceea ce privește comportamentele de sănătate. Furnizorii ar trebui să se întrebe și să înțeleagă atitudinile și convingerile pacientului cu privire la terapia cu medicamente, precum și convingerile lor de autoeficacitate cu

privire la capacitatea lor de a îndeplini o sarcină, cum ar fi

ca să-și ia medicamentele conform instrucțiunilor. Interviul motivațional și o abordare bazată pe echipă pentru controlul hipertensiunii pot îmbunătăți autoeficacitatea pacienților și le permite furnizorilor să adapteze cel mai bine intervențiile pentru a îmbunătăți aderența la medicamente.

Evaluați aderența. Există multe modalități de a evalua aderența la medicamente și diferite moduri pot contribui cu informații importante la nivel individual de pacient, precum și la nivelul populației furnizorului. Auto-raportarea este poate cea mai simplă, dar poate să nu fie cea mai precisă pentru o întreagă populație de pacienți. Cu toate acestea, este important să întrebați despre aderență la fiecare vizită a pacientului. Echipa poate examina - recipientele de medicamente sau poate lucra cu farmacistul pentru a identifica datele cu întârziere de completare a medicamentelor. Unii pacienți pot avea mai multe șanse să răspundă la un sondaj rapid folosind oricare dintre scalele validate de aderență la medicamentele antihipertensive.

În general, intervențiile pentru îmbunătățirea aderenței la medicamente pentru medicamentele antihipertensive ar trebui să fie adaptate pacientului pentru a satisface nevoile individului, care pot fi legate de comportament (uitare, complicate de alte regimuri de medicamente, lipsa de autoeficacitate), clinic (preocupări legate de rău, teama de potențiale efecte secundare, lipsă de educație culturală și culturală).

MĂSURAREA ADERENTEI LA MEDICAMENT

Nu există un standard de aur unic pentru măsurarea aderenței la medicamente și există mai multe metode validate pentru măsurarea aderenței fie la nivel individual de pacient, fie la nivelul populației furnizorului sau organizației de îngrijire a sănătății . Beneficiile măsurării aderenței sunt multe, inclusiv înțelegerea dacă intensificarea tratamentului este indicată sau dacă este indicată implementarea strategiilor de îmbunătățire a aderenței la medicamente, înțelegerea provocărilor pacientului față de aderență, înțelegerea aderenței generale a populației dumneavoastră de pacienți pentru a identifica provocările sistemice ale aderenței. Identificați barierele în calea aderării la medicamente înainte de strategiile la nivelul întregii practici pentru a îmbunătăți aderența și, în cele din urmă, pentru a îmbunătăți rezultatele generale de sănătate ale pacienților dumneavoastră.

Următoarele chestionare pentru pacienți au fost validate pentru evaluarea aderenței la medicamentele antihipertensive:

- Scalele de aderență la medicamente adecvate pentru măsurarea - aderentei la medicamentele pentru hipertensiune includ chestionarul de aderență la medicamente, cunoscut și sub denumirea de scale de 4 și 8 articole Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), Scala de autoeficacitate pentru utilizarea adecvată a medicamentelor și Scala de conformitate Hill-Bone. MMAS a fost dezvoltat și validat în mod specific pentru utilizare în conformitate cu medicamentele antihipertensive. [37-40]
- S-a demonstrat că MMAS 8-item este fiabil cu alfa lui Cronbach = 0,83 și asociat semnificativ cu tensiunea arterială ($p < 0,05$). A avut rezultate bune în identificarea persoanelor cu provocări legate de aderența la medicamente și controlul scăzut al hipertensiunii arteriale (sensibilitate 93%), dar a avut mai puține rezultate în identificarea pacienților fără probleme de aderență la medicamente și care au tensiunea arterială controlată, comparativ cu toți cei cu tensiune arterială controlată. Elementul MMAS 4 are un alfa Cronbach = 0,61 și este validat la pacienții cu nivel scăzut de alfabetizare, dar nu evaluează autoeficacitatea. [37] Acesta este poate cel mai ușor de administrat, deoarece este autoadministrat și poate fi completat la momentul fiecărei întâlniri.
- Autoeficacitatea pentru utilizarea adecvată a medicamentelor (SEAMS) are 13 întrebări, iar alfa = 0,89, este validată la pacienții cu nivel scăzut de alfabetizare și evaluează autoeficacitatea. Acest lucru a fost validat în bolile cronice și bolile coronariene. [41]
- Scala de conformitate Hill-Bone are 14 întrebări, are un alfa Cronbach = 0,65, identifică uitarea și efectele adverse, evaluează autoeficacitatea (9 întrebări privind aderența la medicamente). Este specific medicamentelor antihipertensive . Scara de conformitate Hill-Bone are un plus avantajul evaluării comportamentului legat de aportul redus de sodiu și menținerea programelor în plus față de administrarea de medicamente antihipertensive. [41-44]

Alte metode obișnuite de evaluare a aderării la medicamente includ numărarea pastilelor, utilizarea dispozitivelor electronice de monitorizare a recipientelor de pastile și utilizarea datelor privind cererile de prescripție. Numărarea comprimatelor ar putea fi invalidă dacă pacienții renunță la medicamente, dar nu iau medicamente și nu înregistrează momentul în care dozele omite între numărarea pastilelor. [45]

Metoda proporției zilelor acoperite (PDC) folosește date de farmacie. Numitorul pentru calcul este 365 minus numărul de zile scurse în anul curent până în ziua primei alimentări de către pacient a medicamentului. De exemplu, dacă medicamentul este completat pentru prima dată pe 2 februarie, numitorul ar fi 332 (365 - 33 = 332). Numărătorul este definit ca zilele acoperite de reaprovizionarea rețetelor în perioada denumitorului. [46,47] Cu toate acestea, există diferite modificări ale acestui lucru, în funcție de faptul dacă se ține cont de mai multe medicamente dintr-o clasă de medicamente, toate considerate ca aderență. [48] Folosind metodele PDC, se presupune în general că un pacient „aderent” este unul în care PDC este de 80% sau mai mult. [46] Metodologia PDC este recomandată de Pharmacist Quality Alliance pentru măsurarea aderenței la medicamentele pentru boli cronice. [49]

Raportul de posesie de medicamente (MPR) folosește, de asemenea, date de farmacie care estimează numărul total de zile de medicație - deținute într-un interval de timp definit. Adesea, acesta va fi calculat ca numărul de zile de deținere dintre prima completare a unei rețete și ultima completare a rețetei în intervalul de timp definit, sau numărul de zile de la prima completare a unei rețete în perioada de măsurare până în ultima zi a perioadei de măsurare. Acest lucru poate supraestima aderența în situațiile în care farmaciile pun rețetele pe reumplere automată și pacientul preia medicamentul înainte de a rămâne fără medicament. În general, MPR 80% sau mai mult este considerată o bună aderență.

STRATEGII SPECIFICE PENTRU ÎMBUNĂTĂŢIREA ADERĂRII MEDICAMENTELOR HIPERTENSIUNII

Îngrijire în echipă

Grupul de lucru pentru servicii preventive comunitare recomandă îngrijirea în echipă pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale, pe baza unor dovezi puternice de eficacitate în îmbunătățirea proporției de pacienți cu tensiune arterială controlată. Ei au analizat dovezile din 80 de studii de îngrijire în echipă, care au inclus asistente medicale și farmaciști care lucrează în colaborare cu furnizorii de asistență medicală primară, pacienți și alți profesioniști din domeniul sănătății . Implementarea îngrijirii pe bază de echipă oferă pacienților oportunități multiple de a interacționa cu echipa de îngrijire a sănătății, oferind educație și oportunități pentru pacienți de a primi răspuns la întrebările lor specifice și de a auzi provocările lor, precum și o comunicare îmbunătățită între pacienți și echipa de furnizori. Această abordare poate, de asemenea, să faciliteze implementarea strategiilor care pot aborda regimurile de medicamente complicate pentru cei cu boli cronice multiple, precum și abordarea preocupărilor legate de cost. [50-52] Initiativa Million Hearts ® a promovat ingrijirea bazata pe echipa pentru a imbunatati aderenta la medicamente ca o strategie cheie in eforturile sale de a imbunatati controlul tensiunii arteriale. [1]

„Îndemn medicii, asistentele, asistenții medicali, farmaciştii, educatorii în diabet, lucrătorii comunitari din domeniul sănătății și alții să înceapă o conversație cu pacienții tăi despre importanța de a lua medicamente conform instrucțiunilor și să-i ajute să depășească barierele din calea aderării la medicamente. Nu există moment mai bun decât acum pentru a ajuta pacienții noștri cu afecțiuni cronice să trăiască mult și sănătos.”

— Fostul chirurg general american Regina Benjamin, MD [53]

Rolul farmacistului în managementul colaborativ al terapiei cu medicamente și managementul terapiei cu medicamente

Managementul terapiei cu medicamente este oferit pentru unii înscriși în partea D Medicare. [54,55] Managementul terapiei cu medicamente - (MTM) prevede ca farmaciștii să revizuiască medicamentele unui pacient și să sugereze modificări furnizorului care prescrie pentru aprobare, mai degrabă decât să facă modificări independente de furnizor. [55] Managementul colaborativ al terapiei medicamentoase (CDTM) este o abordare de echipă în care un furnizor de prescripție și un farmacist încheie un acord de colaborare prin care îl autorizează pe farmacist să inițieze, să modifice sau să continue terapia cu medicamente sau alte funcții de îngrijire a pacientului în conformitate cu liniile directoare sau protocoale stabilite. Statele reglementează domeniul de aplicare permis pentru CDTM. Mai multe studii au arătat că aceste acorduri de practică de colaborare pot îmbunătăți rezultatele în materie de sănătate și pot economisi cheltuielile cu sănătatea. [54,55]

O revizuire a mai multor studii cu diferite intervenții de la Agenția pentru Cercetare și Calitate în Îngrijirea Sănătății (AHRQ) [6] a examinat diferite strategii de aderență la medicamente.

Educație cu suport comportamental și sisteme electronice pentru comunicare și monitorizare - furnizate prin poștă, telefon, video, conduse de farmaciști cu mai multe componente și intervenții de gestionare a cazului: mai multe studii au arătat o îmbunătățire a aderenței pe durata studiului, dar studiile au fost eterogene.

Ambalare blister: s-a demonstrat că îmbunătățește atât aderența la medicamente, cât și persistența, pe baza datelor de reumplere a farmaciilor.

Monitorizare electronică: există mai multe soluții pentru utilizarea monitoarelor electronice de medicamente care înregistrează ora și data la care o pilula a fost scoasă din recipient. Mai multe studii clinice au arătat beneficii în ceea ce privește reducerea tensiunii arteriale sistolice.

Tensiunea arterială automăsurată: AHRQ a constatat că există dovezi puternice că SMBP plus asistență suplimentară, inclusiv consiliere individuală cu o asistentă sau un farmacist, asistență online sau telefonică și cursuri educaționale, sunt eficiente în obținerea unui control îmbunătățit al tensiunii arteriale și în îmbunătățirea aderenței la medicamente. Ghidul comunității a găsit dovezi solide care susțin utilizarea monitorizării automăsurate a tensiunii arteriale pentru a îmbunătăți controlul tensiunii arteriale și a implica pacienții în îngrijirea lor (Caseta 49,3). [56-58]

POVESTE DE SUCCES

Intervenție în managementul cazului

Pe baza modelului de decizie privind sănătatea, Bosworth et al. [59] a inclus caracteristicile pacientului legate de aderența la medicație , precum și factorii sociali și culturali, accesul la îngrijire și stilul de comunicare cu medicul, pentru a crea un program multifațet, adaptat pacientului, cu asistente manageri de caz pentru a îmbunătăți aderența la medicamente. Rezultatul a fost măsurat prin ratele de completare cu medicamente. Setarea acestei intervenții a fost o rețea Medicaid bazată pe comunitate, care funcționează ca case medicale de îngrijire primară. Folosind această abordare, intervenția a inclus, de asemenea, furnizarea de informații personalizate despre comportamentele importante ale stilului de viață, importante pentru controlul hipertensiunii arteriale. Intervenția a încorporat un script computerizat care a fost adaptat răspunsurilor pacienților, deoarece anumite răspunsuri ar declanșa diferite scripturi suplimentare. Contactul cu pacientul a fost telefonic la intervale aproape lunare de peste 6 luni. Ei au descoperit o aproape dublare a proporției de pacienți care aveau un raport de posesie de medicamente de peste 80% și procentul de indivizi cu un raport de posesie de medicamente mai mic de 60% a fost redus la jumătate. [59]

CASETA 49.3 Acțiuni pentru îmbunătățirea aderenței la medicamente

Încurajați pacienții să folosească mementouri de medicamente.
Promovați cutii de pastile, alarme, ceasuri vibrante și aplicații pentru telefoane inteligente.
Furnizați toate instrucțiunile de prescripție în mod clar, în scris și verbal.

- **Limitați instrucțiunile la 3-4 puncte majore**
- **Folosiți un limbaj simplu, sensibil din punct de vedere cultural**
- **Folosiți informații scrise sau pamflete și educație verbală la toate întâlnirile**

Asigurați-vă că pacienții își înțeleg riscurile dacă nu iau medicamente conform instrucțiunilor. Întrebați pacienții despre aceste riscuri și rugați-i pe pacienți să reafirme beneficiile pozitive ale administrării medicamentelor.

Discutați cu pacienții efectele secundare potențiale ale oricăror medicamente atunci când sunt prescrise inițial și la fiecare vizită la cabinet ulterior.

Oferiți recompense pentru aderența la medicamente.

- Lăudați aderența
- Aranjați stimulente, cum ar fi cupoane, certificate și frecvența redusă a vizitelor la birou

Prescripți medicamentele incluse în formularul de vârstă acoperire de asigurare a pacientului , atunci când este posibil.

Prescrieți regimuri de administrare o dată pe zi sau comprimate combinate cu doză fixă.

Atribuiți unei persoane din personal responsabilitatea gestionării cererilor de reîncărcare a medicamentelor.

- **Creați un protocol de reumplere**

Implementați urmăriri frecvente (de exemplu, e-mail, apeluri telefonice, mesaje text) pentru a vă asigura că pacienții respectă regimul de medicamente.

- **Configurați un sistem telefonic automat pentru monitorizarea și consilierea pacienților**

(Din Îmbunătățirea aderenței la medicamente în rândul pacienților cu hipertensiune arterială: o foaie de sfaturi pentru profesioniștii din domeniul sănătății. http://millionhearts.hhs.gov și http://millionhearts.hhs.gov/files/TipSheet_HCP_MedAdherence.pdf .)

CASETA 49.4 Puncte cheie

1. 20% până la 30% din primele prescripții pentru medicamente antihipertensive nu sunt niciodată completate.
2. Factorii din sistemul de îngrijire a sănătății, factorii legați de furnizor, factorii legați de tratament și factorii legați de pacient contribuie toți la neaderarea la medicație.
3. Există multe intervenții de succes pentru îmbunătățirea aderenței la medicamente, inclusiv utilizarea îngrijirii în echipă.
4. Comunicarea eficientă este cheia aderării la medicamente.

REZUMAT

În concluzie, există multe strategii de îmbunătățire a aderenței la medicamentele antihipertensive, care la rândul lor vor reduce riscul pacienților de accident vascular cerebral, infarct miocardic și alte boli cardiovasculare (Caseta 49.4) . Comunicarea eficientă cu pacienții, înțelegerea circumstanțelor lor individuale care interferează cu o bună aderență la medicamente, utilizarea îngrijirii în echipă și implicarea pacientului în propria îngrijire și luarea deciziilor cu privire la îngrijirea lor sunt esențiale pentru îmbunătățirea aderenței și a rezultatelor pacientului. Fii dispus să colaborezi cu pacienții tăi pentru a-i ajuta să se ajute să îmbunătățească aderența la medicamente.

INSTRUMENTE DE ADERERE LA MEDICAMENTE PENTRU FURNIZORI

Colegiul American de Cardiologie—CardioSmart Med Reminder (aplicație mobilă) www.cardiosmart.org/Tools/Med-Reminder

Institutul Național de Sănătate, Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge — Sfaturi pentru a vă ajuta să vă amintiți să luați medicamente pentru tensiunea arterială www.nhlbi.nih.gov/health-pro/resurse/inima/manual-de-sănătate-hispanică/sesiune- 4/sfaturi-pentru-medicament pentru hipertensiune arterială

Creați scripturi pentru viitorul dvs.—Script pentru viitorul dvs. Wallet Card www.scriptyourfuture.org/wp-content/uploads/2011/07/i_will_take_my_meds_wallet_card.pdf

Starea actuală a NIH a aderării la medicamente: provocări și soluții (începe la 5:10 minute) www.youtube.com/watch?v=WquN4Q94EaA

Medicare—Importanța aderării la medicamente www.youtube.com/watch?v=OgqZPEMFQHE

Referințe

1. Îmbunătățirea aderenței la medicamente în rândul pacienților cu hipertensiune arterială: o foaie de sfaturi pentru profesioniștii din domeniul sănătății. http://millionhearts.hhs.gov . http://millionhearts.hhs.gov/file s/TipSheet_HCP_MedAdherence.pdf .
2. Osterberg L, Blaschke T. Aderența la medicație. *N Engl J Med* . 2005;353:487-497.
3. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Prevalența și controlul hipertensiunii în rândul adulților: Statele Unite, 2011-2014. *Rezumat de date NCHS* . 2015:1-8.
4. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hipertensiune în rândul adulților din Statele Unite: Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, 2011-2012. *Rezumat de date NCHS* . 2013:1-8.
5. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D. Metode de îmbunătățire a aderenței la medicamente la pacienții cu hipertensiune arterială: starea actuală și direcțiile viitoare. *Curr Opin Cardiol* . 2005;20:296-300.
6. Viswanathan MGC, Jones CD, Ashok M, et al. Intervenții de aderență la medicamente: eficacitate comparativă. Închiderea decalajului de calitate: revizuirea stării științei. *Raport de probă nr* . 208. 2012; 2016.
7. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Conformitatea și persistența la medicație: terminologie și definiții. *Valoarea Sănătății* . 2008;11:44-47.
8. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Aderența la medicamente: importanța sa în rezultatele cardiovasculare. *Circulația* . 2009;119:3028-3035.
9. Organizația Mondială a Sănătății. Aderarea la terapiile pe termen lung: dovezi pentru acțiune. Geneva. 2003; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf .
10. DiMatteo Domnule. Variații în aderarea pacienților la recomandările medicale: o revizuire cantitativă a 50 de ani de cercetare. *Îngrijire medicală* . 2004;42:200-209.
11. Phelan JE ED, Langer G, Holyk G. Respectarea medicamentelor în America: un raport național. Asociații de cercetare Langer pentru Asociația Națională a Farmaciștilor Comunitari. www.ncpa.co/adherence/AdherenceReportCard_Full.pdf .
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:1206-1252.
13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* . 2016;387:957-967.
14. Burnier M. Aderența și persistența la medicamente ca piatră de temelie a terapiei antihipertensive eficiente. *Sunt J hipertens* . 2006;19:1190-1196.
15. Kettani FZ, Dragomir A, Cote R, et al. Impactul unei mai bune aderențe la agenții antihipertensivi asupra bolii cerebrovasculare pentru prevenirea primară. *Accident vascular cerebral* . 2009;40:213-220.
16. Esposti LD, Saragoni S, Benemei S, et al. Aderarea la medicamentele antihipertensive și rezultatele de sănătate în rândul pacienților hipertensivi nou tratați. *ClinicoEcon Rezultate Res* . 2011;3:47-54.
17. Kockaya G, Wertheimer A. Putem reduce costul bolii cu mai mulți pacienți conformanți? O estimare a efectului conformării 100% la tratamentul hipertensiunii arteriale. *J Pharm Pract* . 2011;24:345-350.
18. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impactul aderenței la medicamente asupra riscului de spitalizare și a costului asistenței medicale. *Îngrijire medicală* . 2005;43:521-530.
19. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Aderența la medicamente: un apel la acțiune. *Sunt Inima* J. 2011;162:412-424.
20. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Neaderarea la medicație primară: analiza a 195.930 de rețete electronice. *J Gen Intern Med* . 2010;25:284-290.
21. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, et al. Probleme la început: predictori ai neaderentei primare a medicamentelor. *Am J Med* . 2011;124:1081 e1089-e1022.
22. Societatea Americană a Farmaciștilor Consultanți. Societatea americană privind îmbătrânirea. Adult education™ îmbunătățește aderența la medicamente la adulții în vârstă. www.adultmeducation.com .
23. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Aderența și persistența la medicamente: o revizuire completă. *Adv Ther* . 2005;22:313-356.
24. Schoenthaler A, Chaplin WF, Allegrante JP, et al. Comunicarea furnizorului are efecte asupra aderenței la medicamente la afro-americanii hipertensivi. *Pacient Educ Couns* . 2009;75:185-191.
25. Tong XCE, Fang J, Wall HK, Ayala C. Neaderarea la medicamentele antihipertensive printre adulții hipertensivi din Statele Unite — stiluri de sănătate, 2010. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2016. [Epub înainte de tipărire]
26. Ratanawongsa N, Karter AJ, Parker MM și colab. Comunicarea și aderarea la reumplerea medicamentelor : Studiul Diabetului din California de Nord. *JAMA Intern Med* . 2013;173:210-218.
27. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. O privire mai atentă la bărbații afro-americani și controlul hipertensiunii arteriale: o revizuire a factorilor psihosociali și a intervențiilor la nivel de sisteme . Atlanta: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 2010.
28. Miller W, Rollnick S. *Interviu motivațional: pregătirea oamenilor pentru schimbare* . New York: Guilford Press; 2002.
29. Hall K, Gibbie T, Lubman DI. Tehnici de intervievare motivaționale — facilitarea schimbării comportamentului în cadrul practicii generale. *Aust Fam Physician* . 2012;41:660-667.
30. Ogedegbe G, Chaplin W, Schoenthaler A, et al. Un studiu bazat pe practică de interviu motivațional și aderență la afro-americanii hipertensivi. *Sunt J hipertens* . 2008;21:1137-1143.
31. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategii pentru îmbunătățirea aderenței pacienților: simplificarea. *Med Gen Med* . 2005;7:4.
32. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Educația în domeniul sănătății pentru profesioniștii din domeniul sănătății publice . www.cdc.gov/healthliteracy/index.html .
33. Fundația AMA. AMA alfabetizare în domeniul sănătății. www.youtube.com/watch?v=cGtTZ_vxjyA .
34. Agenția pentru Cercetare și Calitate în Sănătate. Setul de instrumente de precauție universală AHRQ pentru educația în sănătate . www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/quality-resources/tools/ literacy-toolkit/index.html .
35. Colegiul American de Medici. Promovarea alfabetizării pentru a crește aderarea. www.acpinternist.org/archives/2011/07/literacy.htm .
36. Institutul Național de Sănătate. Comunicare clară. www.nih.gov/institutes-nih/nih- director-birou/comunicatii-birou-legatura-publica/comunicare-clara .
37. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Validitatea concomitentă și predictivă a unei măsuri auto-raportate a aderenței la medicamente. *Îngrijire medicală* . 1986;24:67-74.
38. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Valabilitatea predictivă a unei măsuri de aderență la medicamente într-un cadru ambulatoriu. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2008;10:348-354.
39. Morisky DE, DiMatteo MR. Îmbunătățirea măsurării neaderentei la medicație auto-raportată : răspuns la autori. *J Clin Epidemiol* . 2011;64:255-257; discuția 258–263.
40. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, et al. Un program de educare a pacientului pentru a îmbunătăți ratele de aderență cu regimurile de medicamente antituberculoase. *Sanatate Educ Q* . 1990;17:253-267.
41. Culig J, Leppee M. De la morisky la hill-bone; scale de auto-raporturi pentru măsurarea aderenței la medicamente. *Coll Antropol* . 2014;38:55-62.
42. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Dezvoltarea și testarea respectării oaselor de deal la scala de terapie pentru hipertensiune arterială. *Prog Cardiovasc Nurs* . 2000;15:90-96.
43. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selectarea unei scale validate pentru măsurarea aderenței la medicamente. *J Am Pharm Assoc (2003)* . 2011;51:90-94.
44. Krousel-Wood M, Muntner P, Jannu A, Desalvo K, Re RN. Fiabilitatea unei măsuri de aderență la medicamente într-un cadru ambulatoriu. *Am J Med Sci* . 2005;330:128-133.
45. Krzesinski JM, Leeman M. Probleme practice în complianța la medicație la pacienții hipertensivi. *Res Rep Clin Cardiol* . 2011;2011:63-70.
46. Leslie RS. Utilizarea matricelor pentru a calcula utilizarea medicamentelor. Lucrarea Sas 043–2007. www2.sas.com/proceedings/forum2007/043-2007.pdf .
47. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Persistența pe termen lung în utilizarea terapiei cu statine la pacienții vârstnici. *JAMA* . 2002;288:455-461.
48. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL și colab. Măsurarea aderenței concomitente la mai multe medicamente asociate. *Am J Manag Care* . 2009;15:457-464.
49. Alianța pentru calitatea farmaciilor. Măsurile PQA utilizate de cms în evaluările cu stele. http://pqaalliance.org/measures/cms.asp .
50. Proia KK, Thota AB, Njie GJ, et al. Îngrijire în echipă și control îmbunătățit al tensiunii arteriale: o revizuire sistematică a ghidului comunitar. *Am J Prev Med* . 2014;47:86-99.
51. Sidney S. Îngrijire în echipă: un pas în direcția corectă pentru controlul hipertensiunii. *Am J Prev Med* . 2015;49:e81-e82.
52. Grupul operativ de servicii preventive comunitare. Îngrijire pe bază de echipă pentru îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale: recomandarea grupului de lucru pentru serviciile comunitare de prevenire. *Am J Prev Med* . 2014;47:100-102.
53. Liga Națională a Consumatorilor. Chirurgul general se alătură la Baltimore lansarea scenariului național al viitoarei campanii pentru a evidenția importanța administrării medicamentelor conform instrucțiunilor. 2011. www .natlconsumersleague.org/newsroom/press-releases/582-us-surgeon-general-joins-balti- mai multe-lansări-de-script-național-campania-viitorul-voastră-pentru-evidenția-importanța-luării- medicație-așa cum-a fost recomandată .
54. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Acorduri de colaborare și servicii de îngrijire a pacienților ale farmaciștilor: o resursă pentru farmaciști. Atlanta, GA: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 2013. www.cdc.gov/dhdsp/pubs/docs/Translational_Tools_ Farmaciști.pdf .
55. Snyder ME, Earl TR, Gilchrist S, et al. Managementul colaborativ al terapiei medicamentoase: studii de caz a trei modele comunitare de îngrijire. *Prev Dis* . 2015;12:E39.
56. Ghidul comunității. Intervenții de monitorizare a tensiunii arteriale automăsurate pentru un control îmbunătățit al tensiunii arteriale - atunci când sunt combinate cu suport suplimentar. www.thecommunityguide.org/cvd/SMBP-additional.html .
57. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Monitorizarea auto-măsurată a tensiunii arteriale: pași de acțiune pentru medici. Atlanta (GA): Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 2014. www.thecommunityguide.org/cvd/S MBP-additional.html .
58. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Monitorizarea auto-măsurată a tensiunii arteriale: pași de acțiune pentru practicienii din domeniul sănătății publice. Atlanta (GA): Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 2013. www.thecommunitygu ide.org/cvd/SMBP-additional.html .
59. Bosworth HB, Dubard CA, Ruppenkamp J, Trygstad T, Hewson DL, Jackson GL. Evaluarea unei intervenții de implementare a autogestionării pentru îmbunătățirea controlului hipertensiunii în rândul pacienților aflați în medicaid. *Transl Behav Med* . 2011;1:191-199.

50 Actualizat Asociația Americană a Inimii/Colegiul American de Cardiologie; Ghidurile Societății Europene de Hipertensiune/ Societății Internaționale de Hipertensiune

Raymond R. Townsend și Giuseppe Mancia

STATELE UNITE ALE AMERICII GHIDURI DE HIPERTENSIUNE (PORȚIE)

Povestea de fundal

Baza pentru primul ghid de hipertensiune din Statele Unite a început cu primul studiu randomizat de tratament al hipertensiunii la veteranii din SUA, care a fost condus de Dr. Ed Freis, un medic al Administrației Veteranilor. Studiul a fost realizat de Grupul de Studiu Cooperat al Administrației Veteranilor privind agenții antihipertensivi. Două publicații importante au rezultat din acest efort timpuriu. Prima parte a acestui proces de referință, publicată în 1967, [1] au implicat 143 de bărbați cu tensiune arterială diastolică (DBP) de 115 până la 129 mm Hg, dintre care 73 au fost tratați cu medicamente active și 70 au primit placebo. După aproximativ 2 ani, au existat 27 de evenimente de terminare în grupul placebo și 2 în grupul cu tratament activ. Acest lucru a demonstrat pentru prima dată că, deși ambele grupuri erau practic asimptomatice la înscriere, bărbații cu hipertensiune arterială semnificativă au beneficiat dramatic de terapia cu medicamente antihipertensive într-o perioadă relativ scurtă de timp. Trei ani mai târziu, a fost publicată a doua parte a VA Cooperative Trial. [2] Acest segment a randomizat bărbații cu DBP de 90 până la 114 mm Hg, dintre care 186 au fost tratați cu medicamente active și 194 au primit placebo . După aproximativ 2 ani, au existat 76 de evenimente evaluabile în grupul placebo și 22 în grupul cu tratament activ în cei 5 ani de studiu. Cei cu DBP de 105 până la 114 mm Hg au avut de aproximativ două ori mai multe șanse de a beneficia, în comparație cu bărbații cu presiuni diastolice similare din grupul placebo, de tratament activ, comparativ cu cei din grupul cu tratament activ care au avut valori diastolice de 90 până la 104 mm Hg la randomizare. Anchetatorii studiului au subliniat din nou valoarea terapiei antihipertensive, dar cititorii au rămas cu un pic de incertitudine reziduală față de cei cu DBP din grupul cu 90 până la 104 mm Hg.

În ciuda rezultatelor dramatice ale acestor două studii și a publicării lor într-un jurnal de mare profil (JAMA), medicii au fost lenți să acționeze asupra acestor constatări, iar ratele de tratament au rămas scăzute (Tabelul 50.1) . Ca urmare a acestei „inerții” filantropul

și susținătoarea cercetării medicale, Mary Lasker, împreună cu investigatorul principal al grupului de studiu cooperativ al VA, Dr. Ed Freis, Dr. Thomas Rudeshan și Deeda Blair (actualul vicepreședinte al Fundației Albert și Mary Lasker) l-au vizitat pe Elliot Richardson, care era la acea vreme, secretar al Departamentului de Educație pentru Sănătate și Bunăstare. În timpul acelei întâlniri, dr. Freis a analizat datele studiului cooperativ VA subliniind scăderea morbidității și mortalității ca urmare a scăderii TA cu tratament medicamentos . Tatăl domnului Richardson fusese chirurg la Spitalul General din Massachusetts, a cărui carieră a luat sfârșit din cauza unui accident vascular cerebral legat de hipertensiunea lui. Domnul Richardson l-a convins pe directorul Institutului Național al Inimii și Plămânilor (NHLI; aceasta a fost înainte ca „Sângele” să fie adăugat la numele Institutului), Dr. Theodore Cooper, care a condus Institutul din 1968 până în 1974 să lucreze la o strategie de promovare a conștientizării și a tratamentului hipertensiunii. În timpul administrațiilor Nixon și Ford, dr. Cooper a fost numit secretar adjunct pentru sănătate la Departamentul de Sănătate, Educație și Asistență Socială (HEW) și a lucrat în această funcție, precum și în timpul directoratului său la National Institutes of Health (NIH), pentru a permite inițiativa care a devenit cunoscută sub numele de National High Blood Pressure Education Education Project (NHBPEP). La început, concentrarea NHBPEP a fost pe dezvoltarea grupurilor operative care să publice lucrări despre aspecte precum screening-urile pentru tensiunea arterială (BP). Task Force I a fost dedicat tratamentului și a fost prezidat de Dr. H. Mitchell Perry Jr. Rezultatele Task Force I a fost precursorul primei linii directoare din SUA. (Autoarea ar dori să recunoască contribuția Dr. Edward J. Roccella [de asemenea de la NIH/National Heart, Blood, and Lung Institute {NHLBI}/NHBPEP] în istoria descrisă aici.)

Pe măsură ce clamele din partea pacienților pentru o atenție sporită pentru tensiunea arterială a devenit mai audibilă, a crescut dorința de a-ți „ști numărul” și de a participa la screeningurile comunitare ale TA. În consecință, un obiectiv timpuriu al NHBPEP a fost de a ajunge la un consens asupra unei definiții pentru hipertensiunea arterială. O provocare substanțială în acest demers a fost alegerea între opțiuni precum „100 + vârstă” pentru TA sistolica „normală”, în timp ce alții preferau utilizarea numai a TA diastolică, iar o valoare precum 105 mm Hg părea un **459.**

punct de tăiere atractiv pe baza datelor VA Cooperative. Detectarea

TABLE 50.1 United States Hypertension Prevalence, Awareness, Drug Treatment, and Control

	1971-2	1974-5	1976-80	1988-91	1994	2003	2008	2012
U.S. Population[a]	*19*[b]	*23*	—	43	50	—	65	70
Aware %	*51*	*64*	*73* [54]	*84* [65]	70	78	81	83
Treated %	*36*	*34*	*56* [33]	*73* [49]	55	62	73	75
At/Below Target Blood Pressure %	*16*	*20*	*34* [11]	*55* [21]	30	41	49	53

[a]United States (U.S.) population with hypertension (in millions). Data extracted from references 82, 83, 84, 85.
[b]Numbers *in italics* represent numbers in millions, or percentages, using the definition of 160/95 mm Hg for hypertension (and below 160/95 mm Hg as controlled); numbers within [brackets], and/or not in italics, represent percentages using 140/90 mm Hg.

TABLE 50.2 Vital Statistics of the Sequential Joint National Committee Reports

	YEAR PUBLISHED/CHAIR	NO. OF PRINT PAGES	STAKEHOLDERS	TABLES	FIGURES	REFERENCES
JNC Report[3]	1977 Marvin Moser	7	9	5	3	1
1980 Report[6]	1980 Iqbal Krishan	6	12	1	0	14
1984 Report[10]	1984 Harriet Dustan	13	15	8	0	40
1988 Report[14]	1988 Aram Chobanian	16	16	10	1	54
JNC V[17]	1993 Ray Gifford	30	43	14	4	117
JNC-VI[86]	1997 Sheldon Sheps	34	45	16	8	254
JNC 7[a18]	2003 Aram Chobanian	13	Many	6	3 ("Boxes")	81
JNC 7[b19]	2003 Aram Chobanian	47	Many	31	17	386
JNC 8[d22]	2014 Paul James & Suzanne Oparil	14	2[c]	6	2 (One Box and one figure)	45

[a]Executive version.
[b]Complete version.
[c]These were the 15 panel members, and the National Institutes of Health (via two additional panel members).
[d]Does not include online supplement information.

hipertensiunii, o cheie pentru selectarea celor care au nevoie de o evaluare suplimentară, precum și tratamentul au rămas zone active de discuție. NHBPEP a format un comitet de coordonare pentru a oferi îndrumări cu privire la detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Părțile interesate din acest comitet au inclus - reprezentanți ai Academiei Americane de Practică de Familie, Colegiul American de Cardiologie (ACC), Colegiul American al Medicilor, Asociația Americană a Inimii (AHA), Asociația Medicală Americană, Fundația Națională a Rinichilor, Asociația Medicală Națională, Administrația Veteranilor și Serviciul de Sănătate Publică din Statele Unite. Scopul a fost de a vorbi cu o singură voce despre gestionarea hipertensiunii, folosind metodologia consensuală în formarea recomandărilor . Comitetul de coordonare a fost prezidat de dr. Marvin Moser, iar publicarea sa a devenit primul raport al Comitetului Național Comun (JNC).

O scurtă istorie a Ghidurilor Comitetului Național Comun al Statelor Unite ale Americii

Primul ghid privind hipertensiunea arterială a fost publicat în SUA în 1977. [3] Acest prim raport al Comitetului Național Comun (JNC) a cuprins șapte pagini tipărite de jurnal, a făcut șase recomandări și a citat o singură referință (Tabelul 50.2) . Acesta a făcut ca termenul „abordare în trepte" să fie folosit în limbajul hipertensiunii arteriale și a oferit îndrumări cu privire la modul de evaluare și gestionare a tensiunii arteriale ridicate folosind consensul din contribuțiile oferite de cele nouă grupuri majore de părți interesate citate anterior. Raportul a fost

însoțit de un editorial de jumătate de pagină în același număr al JAMA, scris de William Barclay. [4] În acel scurt spațiu, Barclay face următoarele observații prezențiale:

"Deși raportul a fost sponsorizat de Institutul Național al Inimii și Plămânilor, nu este o directivă guvernamentală cu privire la modul de practicare a medicinei. Raportul ar trebui privit ca un ghid util și nu ca o directivă rigidă cu privire la modul de gestionare a hipertensiunii arteriale. Ar trebui să știți că astfel de rapoarte sunt compromisuri și nu reflectă neapărat convingerea membrilor individuali ai comitetului." [4]

În deceniile care au urmat după primul raport JNC, TA ridicată a avansat de pe locul al patrulea pe lista Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a factorilor responsabili de moartea prematură și dizabilități în 1990, la primul loc în [2010.5] În deceniile care au urmat, noile clase de agenți antihipertensivi, noile rezultate ale studiilor clinice și redirecționarea gândirii la importanța presiunii sistolice au determinat revizuirea repetată a ghidurilor SUA pentru hipertensiune.

Al doilea raport JNC [6] a fost emis în urma finalizării Programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale (HDFP) [7] și studiul de intervenție de 10 ani al Serviciului de Sănătate Publică din Statele Unite pentru hipertensiune arterială. [8] Acesta a introdus un sistem de clasificare pentru nivelurile DBP și a fost responsabil pentru termenii „ușoară" (DBP 90 până la 104 mm Hg), „moderată" (DBP 105 până la 114 mm Hg) și hipertensiune arterială „severă" (DBP ≥ 115 mm Hg) și a recomandat inițierea terapiei antihipertensive cu clortiazidă de tip diuretic) a fost pasul inițial în brațul de îngrijire în trepte (SC) al HDFP. Deși nu

Deseori menționat astăzi, HDFP a făcut câteva contribuții importante, pe lângă faptul că a fost un motiv major pentru cel de-al doilea Raport JNC. În primul rând, cu o înscriere de 10.940 de participanți, a avut suficientă putere pentru a stabili beneficiul semnificativ al tratării - valorilor diastolice de 90 până la 104 mm Hg în grupul SC comparativ cu grupul Referred Care (RC), reducând incertitudinea rămasă în urma primului Raport JNC care nu avea suficientă bază în succesul tratamentului pentru a recomanda această țintă. În al doilea rând, HDFP a înrolat participanți cu leziuni preexistente ale organului țintă și a arătat că există încă beneficii în tratarea hipertensiunii arteriale, dar cei fără boală cardiovasculară anterioară au experimentat un beneficiu mai mare, subliniind importanța prevenției primare față de secundară a leziunilor hipertensive a organelor țintă. În cele din urmă, anchetatorii HDFP au observat că cei cu o valoare a creatininei serice mai mare de 1,7 mg/dL la înscriere au avut un risc de mortalitate de peste trei ori mai mare în comparație cu cei care au avut valori mai mici care stabilesc importanța bolii renale la hipertensivi. [9]

În 1984, al treilea Raport JNC [10] a apărut actualizat pe baza rezultatelor studiilor de hipertensiune în afara SUA [11] și terapia inițială recomandată fie cu bloc beta-adrenergic (la pacienții mai tineri, fie la cei cu frecvență cardiacă mai rapidă) sau cu terapie diuretică. Extinderea la terapia beta-blocante a fost determinată, parțial, de constatările emergente privind reducerea decesului după un infarct miocardic atunci când a fost utilizată beta-blocante. [12,13] A rămas schema de clasificare a TA pe baza valorilor diastolice; totuși, Raportul din 1984 a introdus conceptul de tensiune arterială „normală înaltă” (DBP 85 până la 89 mm Hg) și a extins sistemul de clasificare pentru a include nivelurile presiunii sistolice atunci când TAD era mai mică de 90 mm Hg.

Al patrulea Raport JNC a fost publicat în 1988. [14] Cele mai semnificative evenimente care s-au produs între rapoartele din 1984 și 1988 au inclus popularitatea tot mai mare a două noi clase de agenți antihipertensivi după aprobarea celor trei blocante inițiale ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem și nifedipină) în 1981 și a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), urmată de enzima de conversie a angiotensinei (ACE) în inhibitorul enzimei captopril19 (8). 1986. La aceasta s-a adăugat publicarea mai multor studii europene importante, inclusiv studiul Medical Research Council [15] și Grupul de lucru european pentru hipertensiune arterială la vârstnici. [16] Într-o înțelegere anterioară a „medicinei personalizate”, Raportul din 1988 a pus accent pe calitatea vieții, costul îngrijirii și necesitatea de a lua în considerare modalități de prevenire a hipertensiunii . Principalele moșteniri ale Raportului din 1988 au fost o extindere a recomandării de tratament pentru utilizarea oricăreia dintre cele patru clase de antihipertensive populare (diuretic, beta- blocant, inhibitor ECA sau blocant al canalelor de calciu), utilizarea terapiei nemedicamentale ca bază pentru etapele ulterioare de utilizare a medicamentelor și încorporarea unor mecanisme selective antihipertensive în cazurile selective.

Cel de-al cincilea Raport JNC (JNC V) a apărut în 1993 și a fost demn de remarcat pentru revenirea la accentul utilizării unui diuretic sau a unui beta-blocant ca terapie antihipertensivă inițială. [17] Sistemul de stadializare a TA a atins apogeul în JNC V care a definit hipertensiunea în stadiul 1 ca o TAD de 90 până la 99 mm Hg sau o tensiune arterială sistolica (TAS) de 140 până la 159 mm Hg. Etapa 2 a fost definită ca o DBP de 100 până la 109 mm Hg sau o PAS de 160 până la 179 mm Hg. Hipertensiunea în stadiul 3 a fost definită ca o TAD de 110 până la 119 mm Hg sau o PAS de 180 până la 219 mm Hg. Etapa 4 a fost definită ca o TAD mai mare de 120 mm Hg sau o PAS mai mare de 220 mm Hg. JNC V a subliniat că, dacă BP se încadrează în categorii discordante, cum ar fi stadiul 2 de DBP, dar stadiul 3 de SBP, stadiul superior era categoria de utilizat la acel pacient. Ei au definit, de asemenea, o categorie „optimă” ca fiind mai mică de 120/80 mm Hg. Al cincilea JNC a propus, de asemenea, motive pentru a face un test de monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale (ABPM).

JNC VI a apărut în 1997 și a fost demn de remarcat pentru clasificarea lucrărilor (de exemplu, „studiu de cohortă”, „proces randomizat” etc.) utilizate în pregătirea Raportului și pentru simplificarea sistemului de clasificare de la patru etape la trei etape.
Cel mai inovator aspect al JNC VI a fost încorporarea factorilor de risc nehipertensivi pentru bolile cardiovasculare în sistemul de clasificare, folosind o scală care variază de la Grupa A (fără factori de risc cardiovascular [CV], afectare a organelor țintă [TOD] sau boală cardiovasculară concomitentă [CVD]) până la Grupa B care a avut unul sau mai mulți factori de risc CV (fără incluzând diabetul zaharat [DM]), dar nu a avut un design cu risc crescut de BCV sau grupul de concomitent pentru boli cardiovasculare. definită ca prezența TOD. JNC VI a introdus, de asemenea, termenul de „indicații convingătoare”, recomandând clase specifice de terapie medicamentoasă antihipertensiva la pacienții cu comorbidități specifice (de exemplu, utilizarea unui inhibitor ECA în diabetul de tip 1 cu proteină urie). JNC VI a inclus pentru prima dată termenul „Prevenire” în titlul Raportului. Recomandările de medicamente conform JNC VI au continuat să recomande diuretice sau beta-blocante ca terapie inițială și au sugerat că terapia combinată cu doze mici poate fi adecvată pentru unii pacienți.

JNC 7 a apărut în 2003 și a redus în continuare sistemul de clasificare la stadiul 1 (140 la 159/90 la 99 mm Hg) sau stadiul 2 (≥ 160/ ≥ 100 mm Hg). JNC VI a apărut în Arhivele de Medicină Internă, ceea ce a permis utilizarea numerelor romane în titlul articolului. JAMA, site-ul publicării inițiale a JNC 7, nu permitea utilizarea numerelor romane, deci schimbarea la „7”. JNC 7 a fost publicat în două etape. Primul articol a fost publicat în mai 2003, [18] urmată aproximativ 6 luni mai târziu de o „Versiune completă” publicată în decembrie în Hipertensiune. [19] JNC 7 a fost remarcabil pentru mai multe lucruri. Acesta a propus obiective de tratament mai mici de 140/90 mm Hg în diabet și boala cronică de rinichi (CKD). Unul dintre aspectele care promovează cele mai multe discuții ale JNC 7 a fost promovarea unei noi categorii de tensiune arterială numită „prehipertensiune arterială”, bazată pe o TAS de 120 până la 139 mm Hg sau o TAD de 80 până la 89 mm Hg. Acest lucru a fost făcut pentru a sublinia oportunitatea clinicienilor de a interveni și poate de a preveni evoluția la hipertensiune arterială stabilită prin utilizarea, de exemplu, a programelor de slăbire și exerciții fizice care ar putea avea un impact mai mare asupra pacienților atunci când se bazează pe o etichetă sau un diagnostic, cum ar fi *prehipertensiunea arterială.* JNC 7 a dat, de asemenea, recomandări concrete pentru utilizarea terapiei combinate cu medicamente atunci când TA inițială este mai mare de 159/99 mm Hg (fie TAS a DBP). Următorul ghid, Managementul hipertensiunii la adulți (inclus ca JNC 8) nu a avut nicio problemă cu schema de clasificare a JNC 7 și nu a avut niciun motiv să o actualizeze.

Raportul grupului de experți din 2014

Raportul grupului numit JNC 8 a apărut în același jurnal ca primul Raport JNC (JAMA), în februarie 2014. Într-o manieră ironică, răspunsul la acest Raport a fost foarte mult prezis în cuvintele lui Barclay scrise cu aproape 4 decenii în urmă. [4] Grupul de experți a avut grijă să sublinieze în rezumat și în paragraful final că liniile directoare nu sunt un substitut pentru judecata clinică. Când cele trei paneluri care au fost comandate inițial în septembrie 2008 să efectueze actualizări ale lipidelor (ATP 1-3), obezității (un singur raport anterior în 1998) și liniile directoare pentru hipertensiune, accentul pus pe cele trei paneluri a fost condus în principal de Raportul Institutului de Medicină „Crossing the Quality Chasm” care s-a bazat pe dovezile recomandate de îngrijire medicală. [20] Atunci când grupul de experți a fost încadrat, NHLBI (la acea vreme sponsorul) a subliniat cu tărie necesitatea de a produce un ghid bazat pe dovezi, citând, de exemplu, experiența cu recomandările AHA/ACC în care aproximativ 1 din 9 recomandări - (11%) făcute în gestionarea unei varietăți de tulburări cardiovasculare aveau dovezi de nivel „A” care să o susțină. [21] Spre deosebire de Rapoartele JNC anterioare, Raportul Expert Panel (JNC 8) a fost compus din 18 persoane, reprezentând o gamă largă de expertiză în hipertensiune arterială și incluzând doi angajați ai NIH (unul de la NHLBI și unul de la Institutul Național de

Diabet și boli digestive și de rinichi [NIDDK]). La începutul procesului, un membru al panelului a părăsit mediul academic pentru industrie, iar numărul a fost redus la 17.

Cel mai mare obstacol cu care se confruntă grupul de experți a fost provocarea de a utiliza dovezi în formularea „recomandărilor bazate pe dovezi". Mai întâi a fost necesar să se construiască o bază de dovezi. Acest lucru a necesitat mai mulți pași pregătitori. Obiectivul principal al grupului de experți, determinat la începutul procesului, a fost medicul primar. Fiecare declarație de dovezi care a fost elaborată și fiecare dintre cele 9 recomandări principale au fost elaborate cu o atenție deosebită misiunii de a aduna un document de orientare care să fie util și clar într-o practică de asistență medicală primară.

Primul pas a fost dezvoltarea întrebărilor critice . Inițial, membrii grupului au identificat 23 de întrebări critice separate, care au fost considerate a fi importante pentru practicienii de asistență medicală primară care gestionează pacienții cu hipertensiune arterială. Acestea au fost reduse la cinci întrebări critice, dintre care două nu au fost abordate în raportul grupului de experți. A patra întrebare critică a întrebat dacă este mai bine să începeți cu doi agenți antihipertensivi în comparație cu un singur agent. Nu am putut găsi date despre această întrebare. A cincea întrebare a întrebat dacă contează unde a fost măsurată TA (acasă, birou, ABPM, chioșc sau altă locație). Limitările de timp și de finanțare au împiedicat să se răspundă la întrebarea critică cinci.

Odată ce întrebările critice au fost formulate, a fost necesară dezvoltarea unei strategii de căutare. Aceasta a însemnat definirea limitelor a ceea ce constituie „dovezi" acceptabile de inclus în baza de dovezi. Pentru aceasta, am folosit strategia PICOTSS (populație, intervenție/expunere, grup de comparație, rezultat, timp, cadru și proiectare a studiului), așa cum este subliniat în suplimentul raportului grupului de experți. [22] Unul dintre aspectele cele mai consumatoare de timp în această etapă a fost definirea „rezultate importante de sănătate ". Când tratați un pacient cu hipertensiune arterială folosind terapie medicamentoasă, care sunt beneficiile importante pentru sănătate? De asemenea, ce nivel de reducere a TA trebuie vizat pentru a atinge aceste beneficii? Această zonă a generat controverse după ce manuscrisul a apărut pentru prima dată ca o publicație electronică în JAMA. De exemplu, am definit dublarea concentrației de creatinine serice , înjumătățirea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sau dezvoltarea bolii renale în stadiu terminal drept rezultate importante de sănătate legate de rinichi. Nu am folosit panta modificării GFR în timp. În consecință, grupul de experți a considerat că raportul original al studiului Modificarea dietei în bolile renale (MDRD) [23] nu a demonstrat un beneficiu la cei mai agresivi în comparație cu nivelul standard al TA la pacienții cu boală renală cronică nediabetică moderată și avansată. Anchetatorii MDRD au declarat la fel de mult în raportul lor inițial, dar au remarcat că *panta* modificării GFR a fost redusă favorabil la cei din grupul țintă mai agresiv al TA, atunci când amploarea pierderii de proteine urinare a fost mai mare de 1 g, dar mai mică de 3 g pe zi și mai mult dacă a fost mai mult de 3 g pe zi. După o analiză atentă a studiului afro-american privind bolile renale și hipertensiunea arterială [24] și Eficacitatea Ramiprilului în Nefropatie II [25] Studiile, ambele comparate cu obiectivele standard de BP, Grupul de experți a fost de acord că nu a putut găsi dovezi care să se potrivească definiției sale privind un rezultat important al sănătății într-un studiu controlat randomizat care să susțină o valoare mai mică de 140/90 mm Hg în managementul pacienților cu BRC. Acest lucru este susținut în continuare de o revizuire sistematică a obiectivelor TA în CKD, care a ajuns la aceeași concluzie. [26]

Circumstanțele care stau la baza abordării dezvoltării liniilor de ghidare devin o problemă provocatoare și confuză pentru practicienii care încearcă să înțeleagă, să reconcilieze și să încorporeze diferitele ținte de BP recomandate de diferite grupuri de redactare a ghidurilor BP în diferite subseturi de pacienți hipertensivi. În execuția strategiei de căutare, grupul de experți a considerat că este important să se utilizeze numai studii clinice prospective randomizate de terapie antihipertensivă care au înrolat numai pacienți hipertensivi. Acest lucru a exclus încercări precum Inima
Evaluare prospectivă a rezultatelor (SPERĂ) [27] care, deși a fost un studiu randomizat și a inclus și pacienți hipertensivi, a inclus și pacienți cu risc cardiovascular ridicat care *nu* au avut hipertensiune.

Odată ce investigațiile identificate prin criteriile de căutare au fost identificate, a fost necesar ca doi evaluatori independenți să clasifice studiul ca bun, corect sau slab, utilizând un set de 14 puncte de criterii predefinite. După acest proces, care a redus adesea 1 până la 2000 de articole până la aproximativ 20 până la 25 de lucrări care se potrivesc definiției noastre, a fost necesar să rezumam datele într-un mod care să clarifice care sunt beneficiile, la ce nivel de TA (sistolica și diastolică au fost tratate separat), cu ce agent(i) și în ce subgrupe (de exemplu, populație neagră , diabetică, neagră, diabetică, autodiabetică). Grupul de experți nu a analizat dovezile privind rezultatele importante ale sănătății acumulate la pacienții cu boli de inimă preexistente sau cu accident vascular cerebral din gestionarea TA, deoarece acest lucru a fost făcut în paralel de Asociația Americană a Inimii/Colegiul American de Cardiologie (AHA/ACC). [28]

Pașii finali au fost formarea declarațiilor de dovezi care se află în suplimentul online JAMA și apoi elaborarea de recomandări bazate pe dovezi. Recomandările , toate cele 9, sunt vizibile în cadrul algoritmului din Raportul Panelului de experți. Dotat cu cunoștințele despre vârsta pacientului (în ani), etnia (afro-american, non- afro-american), statutul diabetic (Da/Nu) și starea CKD (Da/Nu), algoritmul ghidează spectatorul prin ce agent să folosească, ce țintă BP să folosească, cât de curând să monitorizeze și când să se adreseze. După ani de investigare a dovezilor existente, grupul de experți a ajuns la concluzia că 140/90 mm Hg a fost definiția hipertensiunii și scopul tratamentului la majoritatea pacienților (cu excepția celor peste 59 de ani, unde am recomandat <150 mm Hg ca obiectiv SBP). Această recomandare, cu Recomandarea sa corolar, a fost poate cel mai controversat aspect al Raportului Grupului de experți. Grupul de experți nu a recomandat terapia step-down. Mai mult, a susținut continuarea terapiei chiar dacă a atins o tensiune arterială substanțial mai mică de 150 mm Hg dacă terapia a fost bine tolerată.

În ultima parte a anului 2015, AHA și ACC au ales un nou panou de ghiduri pentru hipertensiune arterială. Lansarea rezultatelor SPRINT (Systol blood Pressure INTERvention Trial) în noiembrie 2015 [29] a oferit dovezi cruciale pentru gestionarea celor peste 59 de ani și este probabil ca următoarea linie de ghidare să scadă ținta TA pentru multe subgrupuri de hipertensiune arterială, inclusiv vârstnici.

Care ghid?

Tensiunea arterială ridicată este o constatare foarte frecventă în SUA. Nu este surprinzător , așadar, că mai multe grupuri au emis linii directoare pentru TA ridicată. Ceea ce este deconcertant pentru un medic este că, în ciuda faptului că au acces la aceleași dovezi, grupurile de redactare a ghidurilor pot diferi în ceea ce privește recomandările țintă privind obiectivele BP, în special în cadrul subgrupurilor precum diabetul și boala cronică de rinichi. Alegerea ghidului de urmat este o sarcină descurajantă.

Neacoperit în profunzime

Ar fi un deserviciu pentru NHBPEP să lase cititorul cu impresia că liniile directoare ale hipertensiunii prin procesul JNC au fost singurul impact al Comitetului de coordonare pentru NHBPEP. De asemenea, au fost publicate, sub auspiciile NHBPEP, liniile directoare pentru gestionarea BP:

- În sarcină [30]
- La copii [31]
- În boala renovasculară [32]
- Re: actualizări de prevalență, conștientizare, tratament și control [33]
- La vârstnici [34]

- Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale [35]
- În boala cronică de rinichi [36] și
- Prevenirea primară a hipertensiunii arteriale [37]

În SUA, avem o mare datorie de mulțumire față de NHBPEP pentru eforturile lor neîntrerupte în domeniul tensiunii arteriale ridicate, în special valoarea screening-ului, definirea TA crescută, evaluarea - pacienților hipertensivi și gestionarea hipertensiunii . Deși abundența de ghiduri privind hipertensiunea arterială din ultimii câțiva ani a generat o mare confuzie și frustrare, există de fapt multe asemănări între diferitele recomandări făcute. Având în vedere prevalența tensiunii arteriale ridicate și natura catastrofală a leziunilor hipertensive ale organelor terminale, este vital ca fiecare medic care îngrijește un - pacient hipertensiv să aibă o idee clară despre cum să măsoare, să evalueze și să gestioneze TA ridicată în practica lor.

GHIDURI EUROPENE

Povestea de fundal

Timp de câteva decenii, medicii europeni implicați în managementul hipertensiunii le-au avut drept ghiduri de referință pe cele emise de OMS fără sau în colaborare cu Societatea Internațională de Hipertensiune. [38-40] Mai mulți experți europeni au participat la Task Forces implicate în elaborarea liniilor directoare, cu șansa de a avea în vedere punctele de vedere europene privind proiectarea și tratamentul acestei afecțiuni. Cu toate acestea, de la începutul anului 2000, opinia a căpătat temei că, având în vedere standardul avansat al practicii medicale în Europa, liniile directoare axate pe lume care trebuiau să se adapteze la problemele puse de țările în curs de dezvoltare nu erau pe deplin adecvate și că, prin urmare, erau necesare recomandări mai specifice pentru medicii și pacienții europeni. Acest lucru a determinat Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) să formeze un comitet de experți care a pregătit un document cuprinzător privind aspectele de diagnostic și tratament ale hipertensiunii arteriale. Documentul a fost aprobat de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) prin intermediul grupului său de lucru pentru hipertensiune arterială și inimă, iar cele două societăți au publicat în cele din urmă primele linii directoare europene privind hipertensiunea arterială în [2003.41]

Ghidurile ESH/ESC din 2003 au fost foarte bine primite de comunitățile științifice și medicale, devenind a cincea lucrare cel mai citată în toate domeniile științei (și prima în științele legate de sănătate) în anii următori. [42] Acest lucru, precum și creșterea substanțială a cunoștințelor privind hipertensiunea arterială și bolile asociate, au favorizat o a doua ediție a ghidurilor în 2007 [43] și al treilea în 2013, [44] între ele, un document mai scurt care revizuiește unele aspecte ale recomandărilor din 2007 publicate de ESH în [2009.45] În toate cazurile au fost adoptate următoarele proceduri. (1) Grupul operativ era limitat la 20 până la 25 de membri (inclusiv doi copreședinți și, în 2007 și 2013, reprezentanți ai medicilor și asistenților medicali în exercițiu), jumătate numiți de ESH și jumătate de ESC pe baza contribuției la cercetarea hipertensiunii arteriale. (2) Membrii au fost selectați dacă nu aveau conflicte de interese majore, dezvăluirile acestora fiind vizibile pe site-urile Societăților. (3) Un grup operativ i s-a permis aproximativ un an să se întâlnească, să corespondeze și să completeze textul, care a trecut apoi prin trei runde de întrebări și critici din partea a peste 60 de recenzori, selectați datorită experienței lor în hipertensiunea de bază și clinică. (4) Documentul final a fost depus la Consiliile Științifice ESH și ESC pentru a fi aprobat pentru publicare în jurnalele oficiale ale Societății. (5) Cheltuielile pentru întocmirea ghidurilor au fost suportate de cele două societăți, fără contribuție din nicio sursă externă.

Încă de la început, orientările ESH/ESC au aderat la următoarele principii. În primul rând, ghidurile au o valoare educațională și nu prescriptivă sau coercitivă, deoarece recomandările lor se referă în mare parte la un pacient mediu, adesea cu o

extindere limitată (și mai slabă din punct de vedere științific) la subgrupuri cu caracteristici clinice diferite, precum și cu un grad dificil și variabil de extrapolare la pacienți individuali. Într-unul dintre orientările ESH/ESC, acest lucru a fost exprimat după cum urmează : „ ... orientările se ocupă de afecțiunile medicale în general și, prin urmare, rolul lor trebuie să fie educațional și nu prescriptiv sau coercitiv pentru gestionarea pacienților individuali care pot diferi mult în caracteristicile lor personale, medicale și culturale, necesitând astfel decizii diferite de cele recomandate de ghiduri.” [43] În al doilea rând, liniile directoare - trebuie să se bazeze pe dovezi și, de preferință, pe cea mai înaltă expresie științifică, adică pe rezultatele studiilor randomizate. Cu toate acestea, studiile randomizate au limitări, iar disponibilitatea lor acoperă doar câteva aspecte ale practicii medicale zilnice. Prin urmare, trebuie utilizate și dovezi din alte surse (studii observaționale, investigații de control de caz , date mecaniciste etc.), inclusiv, atunci când este necesar, cele care provin din interpretarea sau extrapolarea datelor sau chiar din experiența clinică personală. Într-adevăr, recomandările bazate pe cea mai puternică clasă/nivel de dovezi nu au fost mai mult de 25% din totalul din orientările ESH/ESC din 2013 (Fig. 50.1) , cele definite ca fiind generate de o „opinie de expert” fiind 70% din cele emise de Raportul grupului de experți din SUA (cunoscut și ca Joint National Committee în 220148) · În al treilea rând, în conformitate cu scopul său educațional, ghidurile trebuie să explice motivele din spatele recomandărilor diagnostice și terapeutice, ceea ce face dificilă producerea unui document simplu și scurt. Cu toate acestea, pentru a favoriza diseminarea și utilizarea ghidurilor, este necesar un compromis între complexitate și simplitate . În ghidurile ESH/ESC, acest lucru a fost obținut prin faptul că fiecare secțiune a revizuit dovezi științifice complexe, urmate de casete cu declarații scurte și simple care reflectă implicațiile și transferabilitatea acestora în practica clinică.

Clasificarea nivelurilor tensiunii arteriale și definiția hipertensiunii arteriale

În toate ghidurile ESH/ESC, clasificarea nivelurilor de tensiune arterială, precum și definiția hipertensiunii arteriale au fost preluate din Ghidurile JNC 7 din SUA publicate în 2003, [46.] care împarte subiecții în funcție de valorile TA optime (<120/80 mm Hg sistolice/diastolice), normale (120 până la 129 sistolice sau 80 până la 84 mm Hg diastolice), valori normale ridicate (130 până la 139 sistolice sau 85 până la 89 mm Hg diastolice) și definește valorile hipertensiunii arteriale sistolice sau mai mari de la 140 mm Hg sau mai mari. valori diastolice 90 sau mai mari mm Hg. În ghidurile europene, totuși, termenul „prehipertensiune ” prin care ghidurile SUA unifică subiecții cu o stare normală.

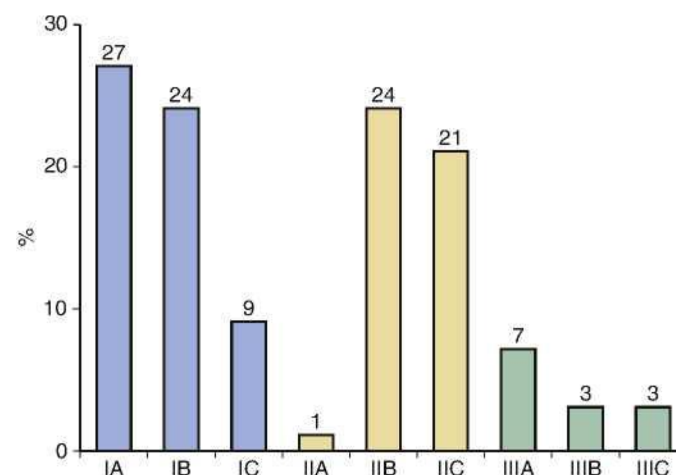


FIG. 50.1 Distribution of combined class and level of evidence in the 2013 Euro-Ghidurile de hipertensiune pean Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC). IA corespunde celei mai înalte clase (I) și nivel (A) de dovezi, adică celei obținute prin mai multe studii randomizate.

și o BP normală ridicată nu a fost niciodată adoptată deoarece, așa cum sa afirmat în 2007 [43] (1) riscul de a dezvolta hipertensiune arterială (adică sensul termenului adoptat) este semnificativ diferit în cele două grupuri; (2) având în vedere semnificația de rău augur a cuvântului „hipertensiune” pentru neprofesionist, etichetarea unui individ drept „prehipertensiv ” poate crea anxietate și poate duce la vizite și examinări medicale inutile, iar (3) subiecții cu TA normală sau normală ridicată reprezintă o fracțiune a populației cu niveluri semnificativ diferite de risc cardiovascular [47] această necesitate de decizii de tratament, strategii de tratament și intensitatea urmăririi foarte diferite.

O altă diferență între liniile directoare din SUA și cele europene a fost atenția acordată măsurătorilor TA, altele decât cele obținute în mod convențional în mediul de birou . În Oficiul de ghiduri europene, BP a fost întotdeauna considerată cea de referință pentru clasificarea nivelurilor TA, identificarea hipertensiunii arteriale și evaluarea - eficacității tratamentului de scădere a TA. Cu toate acestea, din cauza utilizării lor frecvente în practica clinică, abordările alternative ale măsurării TA au fost întotdeauna discutate în profunzime. În cazul BP „de exercițiu” și „central”, concluzia a fost că, în prezent, acestea nu par să îmbunătățească predicția riscului cardiovascular al pacienților netratați și tratați față de cea oferită de BP de birou, făcând astfel utilizarea lor încă limitată la cercetare. În cazul TA în afara cabinetului (ambulatoriu și la domiciliu), pe de altă parte, au fost documentate avantaje diagnostice, cum ar fi identificarea hipertensiunii „cu haină albă”, a hipertensiunii mascate, a hipertensiunii rezistente adevărate (mai degrabă decât a „halei albe”) și a preeclampsiei. Este, de asemenea, documentat că măsurătorile automate ale TA pe parcursul zilei și nopții pot detecta condiții altfel neidentificabile cu risc cardiovascular ridicat, cum ar fi absența hipotensiunii arteriale nocturne. [48] Prin urmare, utilizarea măsurătorilor TA în afara cabinetului a fost întotdeauna privită de ghidurile ESH/ESC ca o sursă de informații clinice importante în condiții specifice. [41,43,44]

Stratificarea riscului cardiovascular

În orientările ESH/ESC din 2003 [41] s-a pus accent pe necesitatea de a completa diagnosticul de hipertensiune arterială cu o stratificare a riscului cardiovascular total (sau global), care s-a obținut prin identificarea a patru categorii de risc (risc adăugat mediu, moderat, ridicat sau foarte mare) în funcție de creșterea nivelului TA și concomitenta a 1, 2, 3 sau mai mulți factori de risc cardiovascular, afectare de organ, diabet sau o boală cardiovasculară sau renală stabilită. S-a recunoscut că, în comparație cu abordările clasice ale stratificării riscului, adică cele care consideră riscul cardiovascul ca o variabilă continuă, [49,50.] categorizarea ar putea face predicția rezultatului mai puțin precisă. Cu toate acestea, sa crezut că simplitatea noii metode ar putea crește procentul mic de medici care cuantifică riscul cardiovascular în mod regulat. [51] S-a considerat că acest lucru este important pentru a-i face pe medici să conștientizeze nu numai că hipertensiunea arterială este frecvent însoțită de alți factori de risc cardiovascular [52] dar și că strategiile de tratament pot diferi semnificativ la diferite niveluri de risc. În hipertensiunea de gradul I, de exemplu, utilizarea medicamentelor antihipertensive este convingătoare atunci când riscul adăugat este mare sau foarte mare, dar nu atunci când este scăzut, având în vedere că în această din urmă împrejurare efectele benefice ale reducerii TA nu sunt documentate fără echivoc. [45,53] În plus, la pacienții cu risc cardiovascular crescut poate fi recomandabil să se utilizeze medicamente antihipertensive la praguri mai mici ale TA, precum și să urmărească ținte mai mici ale TA. În sfârșit, tratamentul antiagregant plachetar poate fi indicat atunci când riscul cardiovascular este mare, deși este inutil (și poate potențial dăunător) atunci când este scăzut. [54] Cu puține excepții (de exemplu, relația incertă dintre nivelurile de risc și pragul și ținta pentru tratamentul de scădere a TA) [45]

aceste considerații au fost considerate valide și de ghidurile ulterioare ESH/ESC, care au continuat astfel să considere stratificarea globală a riscului cardiovascular ca un pas necesar de diagnostic care ajută la luarea deciziilor de tratament adecvate (Fig. 50.2). Pentru a îmbunătăți acuratețea cuantificării riscului, liniile directoare ESH/ESC au susținut, de asemenea, în mod constant căutarea leziunilor organelor asimptomatice, al căror rol este minimizat de metodele clasice de cuantificare a riscului cardiovascular. [49,50] Căutarea leziunilor de organ este puternic susținută de dovezile conform cărora (1) pentru orice cuantificare a riscului cardiovascular dat prin factori de risc clasici (vârstă, sex, colesterol din sânge, zahăr din sânge, fumat, tensiune arterială), prezența leziunii organelor asimptomatice, vârsta este însoțită de o creștere semnificativă a nivelului de risc cardiovascular total și mai mult cu cât crește numărul de organe implicate [55] și (2) la indivizii cu o creștere a TA , afectarea organelor este atât de frecventă încât identificarea acesteia este necesară pentru a evita o subestimare pe scară largă a unei afecțiuni cu risc cardiovascular ridicat. [56] În consecință, în toate ghidurile ESH/ESC a fost furnizată întotdeauna o descriere a măsurilor de tulburare funcțională și structurală a organelor cu semnificație prognostică documentată, împreună cu o listă a examinărilor instrumentale recomandate.

Praguri și ținte ale tensiunii arteriale pentru tratamentul medicamentos

În 2003, orientările ESH/ESC [41] Se recomandă ca medicamentele antihipertensive să fie administrate la valori ale TA de 140 mm Hg sau mai mari sistolice sau 90 sau mai mari mm Hg diastolice în populația generală hipertensivă, dar să se înceapă să le utilizeze în intervalul normal ridicat de TA ori de câte ori riscul cardiovascular total este definit ca mare (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat sau boală cardiovasculară sau renală stabilită), ținta TA pentru tratament fiind mai mică decât 90 mm Hg și mai mică decât 90 mm Hg. 130/80 mm Hg în cele două condiții, respectiv. Aceste valori au fost recomandate și în 2007 [43] întrucât în 2013 au fost introduse mai multe modificări conservatoare. [44] Pe baza unei reanalizări a efectelor reducerilor TA induse de tratament asupra rezultatelor cardiovasculare și renale în studiile randomizate [45] pragul TA pentru administrarea medicamentelor antihipertensive a fost stabilit la 140 mm Hg sau mai mare sistolică și 90 mm Hg sau mai mare diastolică, indiferent de nivelul de risc cardiovascular, o valoare unificată (<140/90 mm Hg) fiind recomandată și pentru ținta TA pentru tratament. Pe baza a două studii randomizate, [57,58] o țintă oarecum mai scăzută a DBP (<85 mm Hg) a fost recomandată pentru pacienții cu diabet zaharat, în timp ce pragul recomandat a fost crescut pentru pacienții vârstnici la care ținta a fost plasată la o TAS între 140 și 150 mm Hg. Valori de prag și țintă similare au fost recomandate ulterior de Raportul JNC 8, [22] în comparație cu care recomandările ESH/ESC au fost, totuși, ceva mai puțin „transpirante”, în măsura în care a rămas posibilitatea de a scădea TA sis tolice la (1) mai puțin de 140 mm Hg la vârstnicii hipertensivi la care tratamentul a fost bine tolerat și (2) mai puțin de 130 mm Hg la pacienții cu boală renală și proteinurie, pe baza efectului de reducere a tensiunii arteriale și a proteinuriei59 · precum și faptul că reducerea proteinuriei poate reflecta protecție renală și cardiovasculară. [60] S-a menționat clar, totuși, că aceste posibilități au fost susținute de date „observaționale ” mai degrabă decât de date ale studiilor randomizate, adică de un tip de dovezi mai puțin fiabile. Și că valoarea generală a recomandărilor ghidurilor privind valorile prag și țintă a TA pentru tratamentul medicamentos este limitată de indisponibilitatea datelor la pacienții mai tineri, precum și la pacienții cu un incident recent de hipertensiune arterială și fără complicații legate de hipertensiune arterială. Există posibilitatea ca, în aceste condiții, țintele de TA mai scăzute să scadă și mai mult rezultatele sau chiar că, în aceste circumstanțe, cu cât TA este mai mică, cu atât este mai bună pentru pacient, așa cum s-a observat prin studii epidemiologice în populațiile cu risc relativ scăzut. [61]

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mm Hg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mm Hg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF	• No BP intervention	• Lifestyle changes for several months • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
1–2 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
≥3 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
OD, CKD stage 3 or diabetes	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90

FIG. 50.2 The left part shows the stratification of total cardiovascular risk into the categories of low, moderate, high, and very high, according to the presence of risk factors, organ damage, disease, and blood pressure levels. The right part shows the correspondence of risk stratification to initiation and type of antihypertensive treatment. *BP,* Blood pressure; *CKD,* chronic kidney disease; *CVD,* cardiovascular disease; *DBP,* diastolic blood pressure; *HT,* hypertension; *OD,* organ damage; *RF,* risk factor; *SBP,* systolic blood pressure. *(From Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.* J Hypertens. *2013;31:1281-1357.)*

Medicamente de prima alegere

Ghidurile ESH/ESC nu s-au abătut niciodată de la principiul că, deoarece (1) protecția cardiovasculară care însoțește reducerea TA a fost obținută cu mai multe clase de medicamente [62-65] și (2) pentru o anumită reducere a TA, diferite medicamente exercită un efect de protecție general similar, [62-64] beneficiul tratamentului antihipertensiv este atribuit în mare măsură scăderii tensiunii arteriale în sine, adică indiferent de modul în care se obține. [66,67] Acest lucru a deschis lista de medicamente considerate a fi potrivite pentru utilizarea de primă alegere pentru toți cei care arată capacitatea de a scădea eficient TA și de a reduce rezultatele cardiovasculare în studiile controlate cu placebo sau de comparație, evident, cu dovezi ale unui profil bun de siguranță și tolerabilitate. În 2003 și 2007, lista a inclus diuretice, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu (CCB), inhibitori ECA și blocante ale receptorilor de angiotensină. Aceleași clase de medicamente au fost confirmate în poziția de primă alegere în ghidurile din 2013, care au făcut, de asemenea, clar
că (1) diureticele de primă alegere includ tiazide, tiazide (clortalidonă) și indapamidă, toate având dovezi de eficacitate în scăderea tensiunii arteriale și de protecție a rezultatului, fără nicio documentare fiabilă a superiorității unuia față de altul și (2) nicio dată nu susține excluderea „a priori” a beta-blocantelor din consumul inițial de medicamente68 așa cum fac unele linii directoare, [58,69] deoarece aceste medicamente reduc valorile crescute ale TA la fel de mult ca celelalte. [70] În plus, utilizarea lor a dus la reduceri ale rezultatelor cardiovasculare în studiile controlate placebo, fără diferențe consistente față de alte medicamente în gradul efectului protector general în studiile randomizate cu rezultate și unele meta-analize mari. [63,64]

Un aspect particular al orientărilor ESH/ESC din 2013 [44] a fost critica la adresa conceptului vechi de clasificare universală a medicamentelor antihipertensive în prima, a doua, a treia alegere și așa mai departe. S-a menționat că cu decenii în urmă acest lucru ar fi putut fi justificat prin faptul că unii agenți

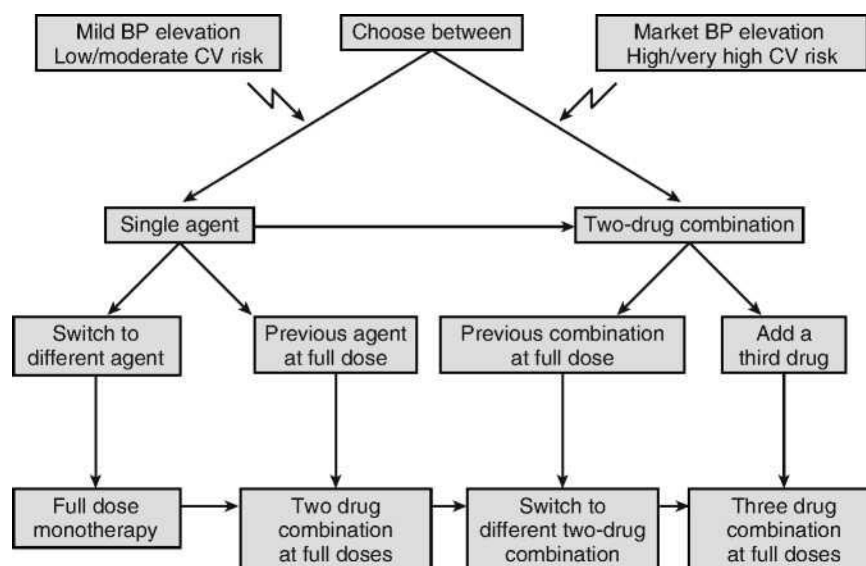


FIG. 50.3 Treatment initiation by one or two drugs in the 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) hypertension guidelines. Moving from a less intensive to a more intensive therapeutic strategy should be done whenever blood pressure target is not achieved. *(From Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.* J Hypertens. *2013;31:1281-1357.)*

aproape niciodată nu puteau fi folosite singuri, deoarece neplăcerile lor hemodinamice au făcut necesară corectarea prin acțiunea altor agenți. Un exemplu a fost hidralazina ale cărei proprietăți de reținere a sodiului necesită aproape invariabil utilizarea prețurilor sau concomitentă a unui diuretic. Cu toate acestea, acest lucru nu este cazul astăzi, deoarece tratamentul actual al hipertensiunii arteriale poate conta pe multe medicamente utilizate ca monoterapie inițială, fără efecte secundare majore sau alte probleme. Fiecare medicament, cu toate acestea, are avantaje și dezavantaje care îl fac preferat la unii pacienți, dar nu și la alții, făcând ca niciun medicament să fie întotdeauna sau niciodată potrivit ca tratament de primă alegere. Astfel, clasamentul de primă alegere al medicamentelor se referă la un pacient mediu care nu există în viața reală și oferă puțin ajutor practic medicului practicant. Opinia autorului (GM) al acestui capitol este că în ghidurile viitoare terminologia de „prima alegere" ar trebui abandonată și înlocuită cu o listă de agenți care au cerințele științifice de bază (vezi anterior) pentru a fi recomandate pentru utilizare preferențială, indiferent dacă numai în anumite categorii de pacienți.

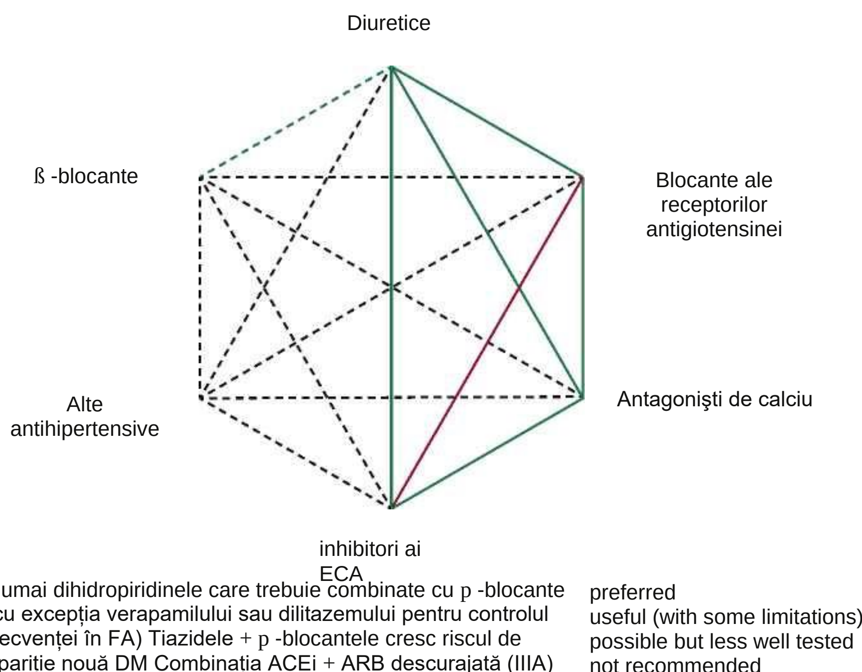
Alegerea medicamentelor

Deoarece pacienții care răspund la o clasă de medicamente nu sunt suprapozabili cu cei care răspund la o altă clasă de medicamente, [71] un număr mare de opțiuni medicamentoase are avantajul de a crește procentul de hipertensivi potențial capabili să realizeze controlul TA prin monoterapie. Are totuși dezavantajul de a face alegerea medicamentului inițial mai complexă. În toate orientările ESH/ESC, acest lucru a fost abordat prin stabilirea criteriilor care pot ajuta medicii să ia o decizie bazată pe dovezi, precum și, atunci când dovezile nu sunt disponibile, considerații clinice și fiziopatologice. În ghidurile din 2013, aceste criterii au fost (1) binecunoscutele contraindicații convingătoare sau posibile care au caracterizat fiecare medicament antihipertensiv; (2) prezența și tipul leziunii organelor asimptomatice , dat fiind că unele medicamente le reduc mai eficient decât altele [41,43,44] ; (3) prezența și tipul evenimentelor clinice suferite de pacient în istoricul său medical; și (4) starea clinică a pacientului, cu referire specială la starea sa metabolică, adică anomalii lipidice, diabet zaharat, o stare alterată a glicemiei a jeun sau un sindrom metabolic. Sarcina și etnia pot oferi, de asemenea, îndrumări pentru alegerea medicamentelor. În schimb, ghidurile ESH/ESC nu au enumerat niciodată vârsta ca un factor pe care să se bazeze selecția medicamentelor de administrat, deoarece (1) dovezi că medicamentele sunt eficiente în mod diferit asupra TA și asupra rezultatelor cardiovasculare la vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri au fost considerați ca bazați pe studii mici, atunci când nu pe rapoarte nepublicate [69,72] ; (2) la pacienții vârstnici efectul protector cardiovascular al tratamentului antihipertensiv a fost documentat cu o varietate de medicamente [45,73,74] ; și (3) s-a constatat că efectele protectoare ale medicamentelor antihipertensive pentru evenimentele cardiovasculare rămân nemodificate de îmbătrânire în meta-analizele de studii mari. [73] Astfel, conform ghidurilor europene , deși îmbătrânirea conduce la schimbări importante în managementul hipertensiunii (măsurarea TA în poziția în picioare, utilizarea monitorizării ambulatorie a TA pentru a căuta episoade hipotensive, doze inițiale mai mici de medicament, titrare mai lentă până la tratamentul final), selecția medicamentelor de primă alegere și ulterioare a fost considerată substanțial similară atât la persoanele mai tinere, cât și la vârstnici.

Strategii de tratament

Ghidurile timpurii emise de OMS și Societatea Internațională de Hipertensiune (ISH) au privilegiat de multă vreme o strategie de tratament antihipertensiv bazată pe creșterea dozei de medicament administrat inițial pentru a încerca să se obțină controlul TA la pacienții care nu răspund la doza obișnuită. În ultimul timp, totuși, atitudinea s-a schimbat din cauza dovezilor că creșterea dozelor de medicamente poate duce la o reducere mai mare a TA cu prețul, totuși, a unei creșteri și mai evidente a numărului și severității efectelor secundare, în special în cazul claselor de medicamente precum diureticele, CCB și beta-blocantele. [70] Acest lucru a determinat ghidurile mai recente să recomande strategii bazate pe trecerea de la o monoterapie la alta sau pe adăugarea altor medicamente la cea inițială.

Încă de la început, ghidurile ESH/ESC au susținut puternic tratamentul combinat ca fiind cea mai eficientă strategie pentru a obține controlul TA la populația hipertensivă . S-a pus accent pe faptul că (1) monoterapia secvențială poate fi consumatoare de timp, ceea ce duce la frustrarea pacientului care poate avea consecințe nefavorabile asupra aderării pe termen lung la tratament; și (2) natura multifactorială a controlului TA face ca mecanismele multiple de scădere a TA oferite de combinațiile de medicamente mult mai eficiente în realizarea unei reduceri adecvate a valorilor crescute ale TA. [74] Liniile directoare ESH/ESC, totuși, au lăsat ușa deschisă pentru utilizarea posibilă a două combinații de medicamente ca tratament de prim pas la pacienții cu o creștere marcată a TA sau un grad mai ușor de hipertensiune, dar cu risc cardiovascular ridicat sau foarte ridicat (Fig. 50.3) . [44] Deși recunoscând că niciun studiu cu rezultat randomizat nu are



SMOCHIN. 50.4 Combinații de două medicamente pentru tratamentul antihipertensiv în liniile directoare ale Societății Europene de Hipertensiune/Societatea Europeană de Cardiologie (ESH/ESC) din 2013. *(De la Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertens.* J Hypertens. *2013;31:1281-1357.)*

Comparat vreodată tratamentele combinate inițiale și ulterioare, reducerea mai rapidă a TA asociată cu administrarea inițială a două medicamente a fost considerată ca potențial utilă ori de câte ori un risc cardiovascular ridicat face ca persistența unei TA necontrolate să fie deosebit de riscantă. În ghidurile din 2013, acest lucru a găsit sprijin în datele din „viața reală" că, în comparație cu pacienții care încep - tratamentul cu două medicamente, cei la care tratamentul combinat înlocuiește o monoterapie ineficientă inițial au un control al TA mai puțin frecvent până la 1 an, [75,76.] posibil pentru că (1) inerția medicilor se opune modificărilor tratamentului; și/sau (2) pacienții aflați în monoterapie inițială prezintă o aderență mai scăzută pe termen lung la regimul de tratament prescris în comparație cu pacienții aflați sub combinații inițiale de medicamente, [77] cu impact negativ asupra protecției cardiovasculare. [78,79]

Orientările ESH/ESC au folosit întotdeauna o cifră geometrică pentru a arăta ce combinații, dintre toate cele disponibile, pot fi preferate, listând, de asemenea, criteriile care ar trebui să ghideze asociațiile de droguri. [41,43,44] După cum se arată în Fig. 50.4 , [44] în ghidurile din 2013, s-a acordat preferință combinației dintre un inhibitor ACE sau un BRA cu un diuretic, un inhibitor ACE sau un BRA cu un CCB sau un CCB cu un diuretic, pe baza utilizării lor mari, deși nerandomizate, în studiile care arată efectele protectoare ale tratamentului de scădere a TA. În ciuda rezultatelor recente ale studiilor mari, [80] nu s-a acordat nicio preferință combinației unui blocant al sistemului renină-angiotensinei cu un CCB mai degrabă decât cu un diuretic, din cauza similitudinii efectelor protectoare ale ultimelor două clase de medicamente în mai multe studii comparative. Deși sunt considerate mai puțin preferate, alte combinații nu au fost interzise de utilizare, singura excepție fiind cele care conduc la o dublă blocare a sistemului renină-angiotensină (de exemplu, un inhibitor ECA și un - blocant al receptorului de angiotensină) din cauza inconvenientelor grave observate la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală. Având în vedere disponibilitatea limitată a comparațiilor adecvate ale rezultatelor, orientările ESH/ESC din 2013 au subliniat că recomandările privind ierarhia tratamentului combinat nu sunt puternic bazate pe dovezi și că acesta este un domeniu în care sunt necesare studii viitoare. Acesta este cazul și pentru că tratamentul combinat este necesar pentru controlul TA la majoritatea hipertensivilor. [81]

Alte Caracteristici

Ghidurile ESH/ESC au crezut întotdeauna că sunt necesare pentru a aborda acele aspecte ale managementului hipertensiunii care, deși nu au fost niciodată explorate de sau chiar neadecvate pentru colectarea - dovezilor din studiile de rezultat, au o mare relevanță pentru practica vieții de zi cu zi. În acest scop, au inclus întotdeauna recomandări bazate pe bun simț cu privire la modul de urmărire a pacienților hipertensivi tratați, cum ar fi cât de des să-i viziteze sau repetarea examinărilor de sânge sau instrumentale. Ei au oferit sfaturi despre dacă și cum trebuie tratați factorii de risc concomitenți, cu accent pe scăderea lipidelor, scăderea glicemiei și medicamentele antiplachetare sau anticoagulante. Ei au abordat problemele de tratament special care pot fi generate de afecțiunile clinice (18 în ghidurile din 2013) niciodată explorate de studiile special concepute. Ei și-au rezervat întotdeauna spațiu pentru a discuta despre cum să încerce să scadă sau să înlăture barierele multiple care fac dificilă realizarea controlului TA și mențin hipertensiunea ca prima cauză de deces la nivel mondial. În partea finală, ei au inclus întotdeauna menționarea lipsurilor de dovezi și a necesității de studii viitoare, în convingerea că acest lucru ar putea fi adecvat pentru educație și pregăti medicii pentru schimbările viitoare ale ghidurilor făcute necesare prin colectarea de noi dovezi.

Referințe

1. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 115 până la 129 mm Hg. *JAMA* . 1967;202:1028-1034.
2. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. II. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mm Hg. *JAMA* . 1970;213:1143-1152.
3. Raportul Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Un studiu de cooperare. *JAMA* . 1977;237:255-261.
4. Barclay WR. Raportul privind detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *JAMA* . 1977;237:267.
5. Murray CJ, Lopez AD. Măsurarea poverii globale a bolii. *N Engl J Med* . 2013;369:448-457.
6. Raportul din 1980 al Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Int Med* . 1980;140:1280-1285.
7. Anonim. Concluziile de cinci ani ale programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. I. Reducerea mortalității persoanelor cu hipertensiune arterială, inclusiv hipertensiune ușoară . Grupul de cooperare al programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. *JAMA* . 1979;242:2562-2571.
8. Smith WM. Tratamentul hipertensiunii ușoare: rezultatele unui studiu de intervenție de zece ani. *Circ Res* . 1977;40:I98-105.
9. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Valoarea prognostică a creatininei serice și efectul tratamentului hipertensiunii asupra funcției renale. Rezultatele programului de depistare și urmărire a hipertensiunii arteriale. Grupul de cooperare al programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 1989;13:I80-I93.

10. Raportul din 1984 al Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Int Med* . 1984;144:1045-1057.
11. Studiul terapeutic australian în hipertensiunea ușoară. Raportul Comitetului de conducere. *Lancet* . 1980;1:1261-1267.
12. Procesul de atac de cord cu beta-blocante. Grupul de studiu al infarctului beta-blocant. *JAMA* . 1981;246:2073-2074.
13. Reducerea mortalității și reinfarctului indusă de timolol la pacienții care supraviețuiesc infarctului miocardic acut. *N Engl J Med* . 1981;304:801-807.
14. Raportul din 1988 al Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Int Med* . 1988;148:1023-1038.
15. Studiul MRC de tratament al hipertensiunii ușoare: rezultate principale. Grupul de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală. *Br Med J (Clin Res Ed)* . 1985;291:97-104.
16. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al. Mortalitatea și morbiditatea rezultă din studiul Grupului de lucru european pentru hipertensiune arterială la vârstnici. *Lancet* . 1985;1:1349-1354.
17. Al cincilea raport al Comitetului Național Mixt pentru Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC V). *Arch Intern Med* . 1993;153:154-183.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289:2560-2572.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:1206-1252.
20. Comitetul pentru calitatea asistenței medicale în America, Institutul de Medicină. *Trecerea prăpastiei calității: un nou sistem de sănătate pentru secolul 21* . 1-a ed. National Academies Press, 2002.
21. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Dovezi științifice care stau la baza ghidurilor de practică clinică ACC/AHA. *JAMA* . 2009;301:831-841.
22. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Ghid bazat pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii grupului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
23. Klahr S, Levey AS, Beck GJ și colab. Efectele restricției proteinelor dietetice și ale controlului tensiunii arteriale asupra progresiei bolii renale cronice. Modificarea dietei în grupul de studiu al bolilor renale. *N Engl J Med* . 1994;330:877-884.
24. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, et al. Efectul scăderii tensiunii arteriale și al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: rezultate din studiul AASK. *JAMA* . 2002;288:2421-2431.
25. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Controlul tensiunii arteriale pentru renoprotecție la pacienții cu boală renală cronică non-diabetică (REIN-2): studiu multicentric, randomizat, controlat. *Lancet* . 2005;365:939-946.
26. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Revizuire sistematică: gudronul tensiunii arteriale în boala cronică de rinichi și proteinuria ca modificator de efect. *Ann Intern Med* . 2011;154:541-548.
27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacientii cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. *Clin Nephrol* . 2000;342:145-153.
28. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu boală arterială coronară: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Americană de Hipertensiune. *Circulația* . 2015;9:453-498.
29. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale. *N Engl J Med* . 2015;373:2103-2116.
30. Raport al Grupului de lucru al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială privind hipertensiunea arterială în sarcină. *Am J Obstet Gynecol* . 2000;183:S1-S22.
31. Al patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. *Pediatrie* . 2004;114:555-576.
32. Atelier NHLBI despre boala renovasculară. Raport de sinteză și recomandări. *Hipertensiune arterială* . 1985;7:452-456.
33. Prevalența hipertensiunii arteriale și starea de conștientizare, tratament și control în Statele Unite. Raportul final al Subcomitetului pentru Definirea și Prevalența Comitetului Național Mixt din 1984. *Hipertensiune arterială* . 1985;7:457-468.
34. Raportul grupului de lucru al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială privind hipertensiunea la vârstnici. Grupul de lucru al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială. *Hipertensiune arterială* . 1994;23:275-285.
35. Programul național de educație pentru hipertensiune arterială (NHBEP). Raportul grupului de lucru privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. *Publicația NIH Nr. 92-3028* ; 1992.
36. Programul național de educație pentru hipertensiune arterială. Raportul grupului de lucru al programului național de educație privind hipertensiunea arterială privind hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică. *Arch Intern Med* . 1991;151:1280-1287.
37. Grupul de lucru național de educație pentru hipertensiune arterială. Raportul grupului de lucru al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială privind prevenirea primară a hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1993;153:186-208.
38. 1993 linii directoare pentru managementul hipertensiunii ușoare: memorandum de la o reuniune a Organizației Mondiale a Sănătății/Societatea Internațională de Hipertensiune. Subcomitetul de orientări . *J Hipertens* . 1993;11:905-918.
39. Comitetul de experti pentru controlul hipertensiunii OMS. WHO Technical Report Sewries nr 862. *Organizația Mondială a Sănătății* [serial online] 1996; Disponibil de la: OMS.
40. 1999 Organizația Mondială a Sănătății-Societatea Internațională de Hipertensiune Ghid pentru Managementul Hipertensiunii. Subcomitetul de orientări. *J Hipertens* . 1999;17:151-183.
41. 2003 Societatea Europeană de Hipertensiune-Societatea Europeană de Cardiologie ghiduri pentru managementul hipertensiunii arteriale. *J Hipertens* . 2003;21:1011-1053.
42. Anonim. Top zece articole publicate. *Omul de știință* . 2005;19:26.
43. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hipertens* . 2007;25:1105-1187.
44. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Ghidurile ESH/ESC 2013 pentru managementul hipertensiunii arteriale: Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC). *J Hipertens* . 2013;31:1281-1357.
45. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reevaluarea orientărilor europene privind managementul hipertensiunii: un document al Grupului de lucru al Societății Europene a Hipertensiunii. *J Hipertens* . 2009;27:2121-2158.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:1206-1252.
47. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impactul hipertensiunii arteriale normale asupra riscului de boli cardiovasculare. *Nefrologie clinică* . 2001;345:1291-1297.
48. Mancia G, Verdecchia P. Valoarea clinică a tensiunii arteriale ambulatorii: dovezi și limite. *Circ Res* . 2015;116:1034-1045.
49. Kannel WB. Stratificarea riscului în hipertensiune arterială: noi perspective din studiul Framingham. *Sunt J hipertens* . 2000;13:3S-10S.
50. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimarea riscului pe zece ani de boli cardiovasculare fatale în Europa: proiectul SCORE. *Eur Heart J* . 2003;24:987-1003.
51. Hobbs FD, Erhardt L. Acceptarea recomandărilor ghidului și implementarea percepută a prevenirii bolilor coronariene în rândul medicilor primari din cinci țări europene: sondajul REACT (Reevaluarea atitudinilor europene despre tratamentul cardiovascular). *Fam Pract* . 2002;19:596-604.
52. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Relația dintre tensiunea arterială la birou, acasă și - ambulatorie cu variabilele glicemiei și lipidelor din populația PAMELA. *Hipertensiune arterială* . 2005;45:1072-1077.
53. Sundstrom J, Arima H, Woodward M, și colab. Tratament de scădere a tensiunii arteriale bazat pe riscul cardiovascular: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. *Lancet* . 2014;384:591-598.
54. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirina în prevenirea primară și secundară a bolilor vasculare: meta-analiză colaborativă a datelor participanților individuali din studiile randomizate. *Lancet* . 2009;373:1849-1860.
55. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Predicția riscului este îmbunătățită prin adăugarea markerilor de leziuni subclinice de organ la SCORE. *Eur Heart J* . 2010;31:883-891.
56. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Rolul ecocardiografiei și ecografiei carotidiene în stratificarea riscului la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: Sondajul observațional de evaluare a riscului prognostic. *J Hipertens* . 2002;20:1307-1314.
57. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale și a aspirinei cu doze mici la pacienții cu hipertensiune arterială: principalele rezultate ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii arteriale (HOT). Grupul de studiu HOT [vezi comentarii]. *Lancet* . 1998;351:1755-1762.
58. Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). *Lancet* . 1998;352:837-853.
59. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Țintele tensiunii arteriale recomandate de liniile directoare și incidența evenimentelor cardiovasculare și renale în studiul în curs de desfășurare cu Telmisartan în monoterapie și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulația* . 2011;124:1727-1736.
60. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, și colab. Modificările albuminuriei prezic mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu boală vasculară. *J Am Soc Nephrol* . 2011;22:1353-1364.
61. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. *Lancet* . 2002;360:1903-1913.
62. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul așteptărilor din studiile epidemiologice prospective. *BMJ* . 2009;338: b1665.
63. Turnbull F, Neal B, Algert C și colab. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu și fără diabet zaharat : rezultate ale unor analize de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Arch Intern Med* . 2005;165:1410-1419.
64. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Efectele scăderii tensiunii arteriale asupra incidenței rezultatelor în hipertensiune arterială: 5. Comparații cap la cap ale diferitelor clase de medicamente antihipertensive - prezentare generală și meta-analize. *J Hipertens* . 2015;33:1321-1341.
65. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* . 2016;387:957-967.
66. Turnbull F. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. *Lancet* . 2003;362:1527-1535.
67. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Efectele reducerii intensive a tensiunii arteriale asupra infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral în diabet: o meta - analiză la 73.913 pacienți. *J Hipertens* . 2011;29:1253-1269.
68. Mancia G, Zanchetti A. Alegerea medicamentelor antihipertensive în ghidurile Societății Europene de Hipertensiune-Societatea Europeană de Cardiologie: indicații specifice, mai degrabă decât clasarea pentru utilizare generală. *J Hipertens* . 2008;26:164-168.
69. www.nice.org.uk/guidance/cg127 . www.nice.org.uk/guidance/cg127 . 2014.
70. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Valoarea tratamentului combinat cu doze mici cu medicamente care scad tensiunea arterială: analiza a 354 de studii randomizate. *BMJ* . 2003;326:1427.
71. Mancia G, Grassi G. Individualizarea tratamentului medicamentos antihipertensiv. *Îngrijirea diabetului* . 2013;36(Suppl 2):S301-S306.
72. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimizarea tratamentului antihipertensiv prin rotație încrucișată a patru clase majore. *Lancet* . 1999;353:2008-2013.
73. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T și colab. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la adulții mai în vârstă și mai tineri: meta-analiză a studiilor randomizate. *BMJ* . 2008;336:1121-1123.
74. Zanchetti A, Mancia G. Dor de excelență clinică: o perspectivă critică asupra recomandărilor NICE privind managementul hipertensiunii — este frumos întotdeauna bun? *J Hipertens* . 2012;30:660-668.
75. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Terapia inițială combinată reduce riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții hipertensivi: un studiu de cohortă potrivit. *Hipertensiune arterială* . 2013;61:309-318.
76. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Monoterapia inițială și terapia combinată și controlul hipertensiunii arteriale în primul an. *Hipertensiune arterială* . 2012;59:1124-1131.
77. Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factori implicați în întreruperea terapiei cu medicamente antihipertensive: o analiză din datele din viața reală. *J Hipertensiune arterială* . 2014;32:1708-1715.
78. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Protecția cardiovasculară prin combinarea inițială și ulterioară a medicamentelor antihipertensive în practica zilnică. *Hipertensiune arterială* . 2011;58:566-572.
79. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, Soranna D, Merlino L, Mancia G. Adherence with antihipertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hipertensiune arterială* . 2015;66:742-749.
80. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotia zidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. *N Engl J Med* . 2008;359:2417-2428.
81. Bakris GL, Williams M, Dworkin L și colab. Păstrarea funcției renale la adulții cu hipertensiune arterială și diabet: o abordare de consens. Grupul de lucru al comitetelor executive pentru hipertensiune arterială și diabet al Fundației Naționale pentru Rinichi. *Am J Rinichi Dis* . 2000;36:646-661.
82. Rocella EJ, Burt V, Horan MJ, Cutler J. Modificări în ratele de conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale. Date de tendință pe 20 de ani. *Ann Epidemiol* . 1993;3:547-549.
83. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hyper tension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hipertensiune arterială* . 2004;44:398-404.
84. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Tendințele SUA în prevalență, conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale, 1988-2008. *JAMA* . 2010;303:2043-2050.
85. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Tendințe în tensiunea arterială în rândul adulților cu hipertensiune arterială: Statele Unite, 2003 până în 2012. *Hipertensiune arterială* . 2015;65:54-61.
86. Al șaselea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1997;157:2413-2446.

51 Punând toate liniile directoare în perspectivă



George L. Bakris și Bryan Williams

FUNDAL

Termenul „orientări” trebuie definit înainte ca orice discuție semnificativă să poată avea loc cu privire la nevoia lor și, mai important , interpretare. „Linia directoare” a fost definită inițial ca „un șnur sau o frânghie pentru a ajuta un trecător peste un punct dificil sau pentru a permite retragerea unui curs”. [1] În medicină, un ghid este un document care ar trebui să influențeze deciziile și să ofere criterii privind - diagnosticul, managementul și tratamentul în domenii specifice ale îngrijirii sănătății. Astfel de documente au fost folosite de-a lungul întregii istorii a medicinei. Cu toate acestea, spre deosebire de abordările anterioare, adesea bazate pe tradiție sau autoritate, ghidurile medicale moderne se bazează pe o examinare a dovezilor actuale în cadrul paradigmei medicinei bazate pe dovezi. [2-4]

Ghidurile clinice moderne identifică, rezumă și evaluează dovezile de cea mai înaltă calitate și cele mai actuale date despre prevenire, diagnostic, prognostic, terapie, inclusiv dozajul medicamentelor, risc/beneficiu și eficiență a costurilor. Orientările anterioare și unele actuale includ declarații de consens cu privire la cele mai bune practici pentru o anumită boală, cum ar fi hipertensiunea arterială, unde dovezile lipsesc în unele domenii. Unele comitete de orientare recente , cum ar fi Raportul Panelului de experți, cunoscut și sub numele de JNC 8 (Al optulea comitet național comun) au fost instruiți să respecte doar dovezile și să minimizeze opinia experților atunci când elaborează cele mai recente linii directoare, acum fostele NIH (Institute Naționale de Sănătate). [5] Această abordare duce la alte deficiențe, așa cum se va observa mai târziu în capitol. Se așteaptă ca un furnizor de servicii medicale să cunoască ghidurile medicale pentru domeniul său de medicină și să decidă dacă recomandările sunt adecvate pentru un pacient în parte.

Obiectivele suplimentare ale ghidurilor clinice sunt standardizarea îngrijirii medicale, creșterea calității îngrijirii și reducerea mai multor tipuri de risc (pentru pacient, furnizor de servicii medicale, asigurători medicali și planuri de sănătate sau guvern). Pe scurt, „care este modalitatea cea mai rentabilă de a obține diagnosticul sau tratamentul corect pentru pacient și plătitor?”

Ghidurile sunt de obicei elaborate la nivel național sau internațional de asociații medicale sau organisme guvernamentale , cum ar fi Agenția Statelor Unite pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății sau, în mod oficial, Institutul Național de Sănătate a Inimii și a Sângelui, dat acum Asociației Americane a Inimii/Colegiului American de Societăți de Cardiologie (orientări ACC/AHA). În Regatul Unit, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) elaborează linii directoare în toate domeniile medicinei, iar Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) are propriul set de linii directoare, la fel ca majoritatea națiunilor individuale din întreaga lume.

Deși liniile directoare sunt utile în multe situații, recent unii plătitori din Statele Unite și anumite agenții guvernamentale le-au stabilit mai degrabă drept „edicte de performanță ” decât drept ghiduri adevărate. Ghidurile se modifică pe baza celor mai recente dovezi, așa cum este ilustrat de schimbările în obiectivele tensiunii arteriale de la începutul ghidurilor de tensiune arterială în 1977 (Fig. 51.1) . Anumiți asigurători oferă note și, practic, ridică liniile directoare la un statut de practică „Sfântul Graal”, într-un mod nejustificat sau așteptat de oricine care a scris un astfel de ghid. Astfel, ceea ce a fost înțeles ca un sens Ghidul informativ pentru medici este din ce în ce mai folosit pentru a ordona performanța și a judeca rezultatele.

Acest edict de ghiduri bazate exclusiv pe dovezi a apărut în jurul anului 2008 în Statele Unite, când Asociația Americană a Inimii a produs un raport care menționa că a existat o creștere cu 48% a numărului de recomandări, cu toate acestea, majoritatea aveau nivelul de evidență de clasa 2. [6] Doar 9% (245/2711) s-au bazat pe cel mai înalt standard de dovezi, adică clasa I și dovezi de nivel A. [6] Astfel, aproape toate grupurile de dezvoltare a ghidurilor au ajuns la concluzia că recomandările ar trebui limitate la cele susținute de dovezi de înaltă calitate. Din păcate, în unele domenii importante ale medicinei, aplicarea rigidă a acestei politici ar limita sever recomandările necesare în practica clinică de rutină.

Dezvoltatorii de ghiduri sunt conștienți de această limitare și încearcă să echilibreze dovezile de înaltă calitate cu bunul simț, experiență și pragmatism. Ca rezultat, ghidurile pot avea atât probleme metodologice, cât și limitări bazate pe limitele dovezilor. O altă preocupare a fost potențialele conflicte de interese. [4,7-10] S-a ajuns la concluzia, fără o justificare bună, că dezvoltatorii de ghiduri trebuie întotdeauna să fie influențați în mod nejustificat de companiile farmaceutice pentru a părăsi declarațiile în favoarea anumitor produse. În multe cazuri, conflictele de interese intelectuale, mai mult decât conflictele bazate pe industrie, sunt evidente în rândul grupurilor de elaborare a ghidurilor. Prin urmare, este imposibil să se elimine conflictele de interese bazate doar pe remunerarea monetară. Acestea și alte edicte parțial nejustificate au dus la linii directoare care au o sferă de aplicare foarte limitată, ca urmare a lipsei de dovezi în domenii cheie și a membrilor comitetului care au experiență limitată în domeniile în discuție.

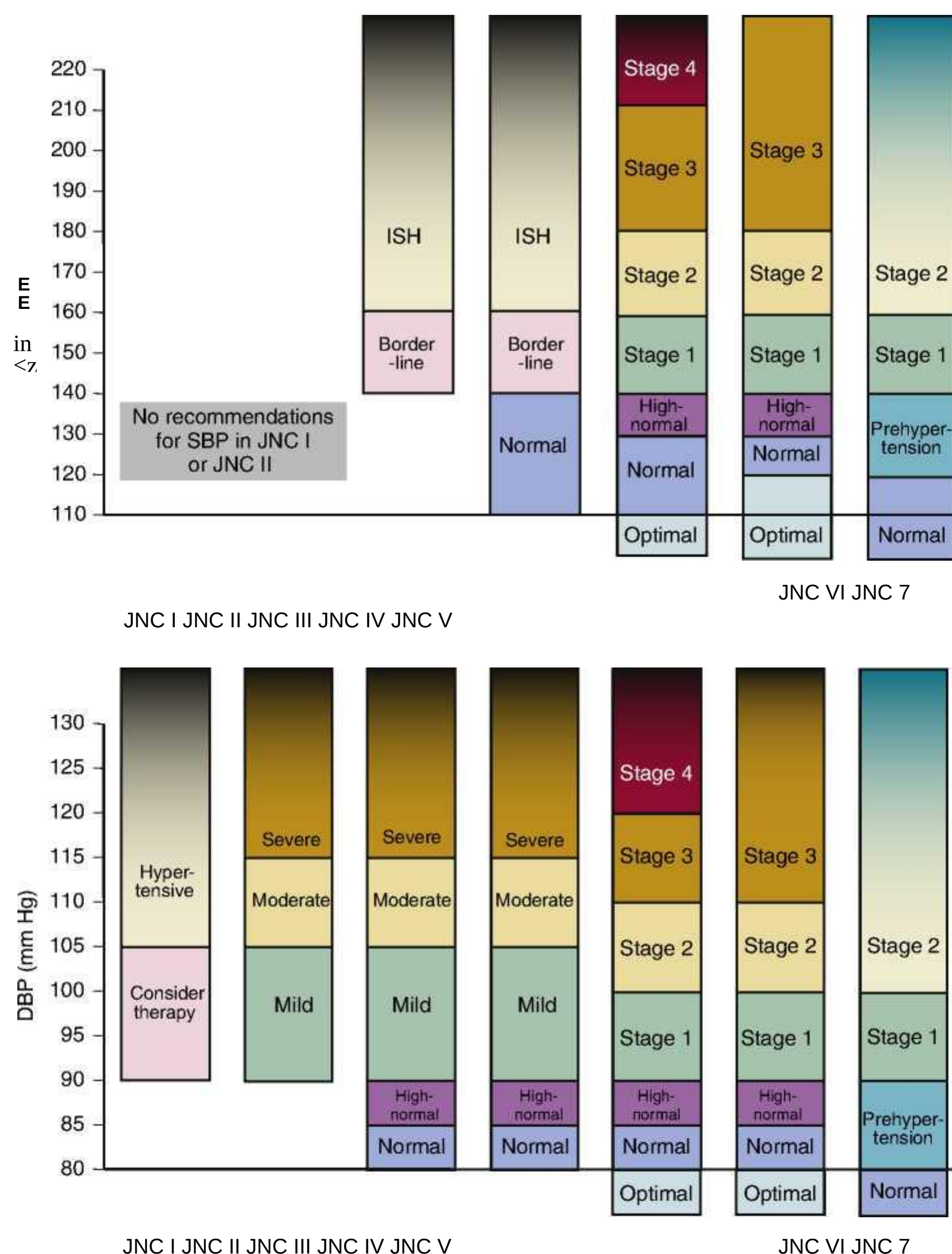
Cheia este de a publica o metodologie clară pentru elaborarea ghidurilor, astfel încât cititorii să aibă o înțelegere clară a procesului despre modul în care dovezile au fost utilizate pentru a formula recomandările. Astfel, liniile directoare din țările care necesită ghiduri bazate pe dovezi interpretate de profesioniști care sunt clinicieni cu experiență într-o zonă respectivă pot fi mai rezonabile în comparație cu abordarea mai draconiană în care oamenii cu cunoștințe de metodologie, dar fără experiență în domeniul subiectului în cauză sau care nu au experiență de interacțiune cu pacientul interpretează dovezile.

Unele ghiduri simple de practică clinică nu sunt urmate în mod obișnuit în măsura în care ar putea fi și că furnizarea unei liste de verificare a procedurilor recomandate unei asistente medicale sau altui profesionist din domeniul sănătății poate duce la reamintirea medicului curant, în timp util, cu privire la procedurile care ar fi putut fi trecute cu vederea. [11,12] Acest lucru ilustrează faptul că este necesară o abordare de echipă pentru implementarea ghidurilor și traducerea în îngrijirea medicală îmbunătățită.

Acest capitol se va concentra pe dezvoltarea ghidurilor de hipertensiune arterială de-a lungul anilor în Statele Unite, Regatul Unit și Europa și va oferi o perspectivă asupra de unde venim și unde ne aflăm astăzi.

GHIDUL STATELE UNITE

Principala organizație care a produs ghiduri pentru gestionarea hipertensiunii arteriale până în 2011 a fost Institutul Heart Lung and Blood Institute



A. JNC BP C clasificari : SBP

B. JNC BP C clasificari : DBP

SMOCHIN. 51.1 Istoria Ghidurilor Comitetului Național Mixt de la începuturile lor. Pentru a simplifica clasificarea hipertensiunii, al șaptelea raport al Comitetului Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC 7) a reclasificat etapele 2 și 3 hipertensiunea arterială așa cum este subliniată în JNC VI ca hipertensiune „etapa 2" . JNC 7 introduce, de asemenea, un nou termen, „prehipertensiune arterială" pentru a include persoanele cu măsurători ale tensiunii arteriale (TA) între 120 și 139 mm Hg TA sistolică printre cei care necesită intervenție. Context: Simplificarea clasificării hipertensiunii arteriale a fost unul dintre cele trei obiective principale ale raportului JNC 7. Celelalte două obiective au fost să includă studiile clinice publicate recent în recomandări și să furnizeze de urgență ghiduri actualizate pentru hipertensiune arterială. Includerea noii clase de „prehipertensiune arterială" recunoaște că riscul de morbiditate și mortalitate vasculară devine evident la niveluri ale TA de până la 115/75 mm Hg la pacienții adulți. *(De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: Raportul JNC 7.* JAMA. *2003;289:2560-2571.)*

al NIH. Acesta este grupul care a produs Rapoartele Comitetului Național Comun I-7 și a comandat ceea ce este cunoscut sub numele de Raportul Grupului de Experți (Fig. 51.1) . Acest efort a început la scurt timp după ce unele dintre primele date Framingham au fost publicate în anii 1960. Studiul Framingham Heart Study, un studiu longitudinal început în 1949, a raportat o corelație puternică între creșterea tensiunii arteriale (TA) și atacuri de cord, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și afectarea rinichilor. În plus față de aceste date, unul dintre primele studii clinice cu rezultate, dezvoltat de Ed Freis, Studiul Cooperativ al Administrației Veteranilor (VA) a fost publicat în 1970. Acest studiu a demonstrat că scăderea TA cu medicamentele disponibile la pacienții de sex masculin cu hipertensiune arterială severă a îmbunătățit dramatic rezultatul lor în comparație cu placebo. [13]

Pe baza datelor epidemiologice și de tratament disponibile, s-a născut Programul național de educație pentru hipertensiune arterială 1973, cu scopul de a informa profesioniștii din domeniul sănătății și publicul cu privire la pericolele hipertensiunii și la beneficiile tratamentului pentru salvarea vieții. [14,15] Era evident că guvernul federal, industria, medicina organizată, grupurile de voluntari, medicii, asistentele și alți profesioniști ar putea lucra împreună eficient cu un comitet de coordonare al Programului național de educație pentru hipertensiune arterială pentru a controla o boală majoră.

În 1977, Primul Comitet Național Comun pentru Detectarea,



Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale a stabilit linii directoare pentru management și a introdus abordarea de îngrijire în trepte a tratamentului hipertensiunii arteriale. De atunci, liniile directoare au fost revizuite aproximativ la fiecare 4 până la 5 ani în 1980, 1984, 1988, 1993, 1997, 2003 [16-22] (Fig. 51.1) . Excepție de la aceasta a fost Raportul grupului de experți (JNC 8), care a fost pus în funcțiune în 2008, dar publicat la 11 ani după JNC [7.5]

CASETA 51.1 Organizații implicate în evaluarea și aprobarea rapoartelor Comitetului național mixt 1-7

Societatea Americană a Farmaciştilor de Sisteme de Sănătate
Societatea Americană de Hipertensiune
Societatea Americană de Nefrologie
Asociația Cardiologilor Negri
Cetăţeni pentru acţiunea publică privind hipertensiunea arterială şi colesterolul , Inc.
Fundația pentru educație pentru hipertensiune arterială, Inc.
Societatea Internațională de Hipertensiune la Negri
National Black Nurses Association, Inc.
Asociația Națională a Hipertensiunii, Inc.
Fundația Națională a Rinichilor, Inc.
Asociația Medicală Națională
Asociația Națională de Optometrie
Asociația Națională de AVC
Comitetul ad-hoc al NHLBI pentru populațiile minoritare
Societatea pentru Educația Nutrițională
Societatea de Cardiologie Geriatrică
Academia Americană a Medicilor de Familie
Academia Americană de Neurologie
Academia Americană de Oftalmologie
Academia Americană a Asistenților Medicilor
Asociația Americană a Asistentelor de Sănătate Ocupațională
Colegiul American de Cardiologie
Colegiul American de Medici toracici
Colegiul American de Ocupațional și de Mediu Medicament
Colegiul American al Medicilor — Societatea Americană de Medicină Internă
Colegiul American de Medicină Preventivă
Asociația Stomatologică Americană
Asociația Americană de Diabet
Asociația Americană de Dietetică
Asociația Americană a Inimii
Asociația Americană a Spitalelor
Asociația Medicală Americană
Asociația Asistentelor Americane
Asociația Americană de Optometrie
Asociația Americană de Osteopatie
Asociația Farmaceutică Americană
Asociația Americană de Medicină Podiatrică
Asociația Americană de Sănătate Publică
Crucea Roșie Americană

Agenții Federale

Agenția pentru Cercetare și Calitate în Sănătate
Centre pentru servicii Medicare și Medicaid
Departamentul Afacerilor Veteranilor
Administrația resurselor și serviciilor de sănătate
Centrul Național de Statistică în Sănătate
Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui
Institutul Național de Diabet și Boli Digestive și Renale

Comitetele de orientare, formate inițial din 10 persoane alese din organizațiile naționale de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI) pentru a revizui și evalua datele disponibile privind abordările de diagnostic și tratament și pentru a-și publica concluziile, au crescut la 50 de consultanți dintr-un grup divers de organizații (Caseta 51.1) . Aceste organizații au aprobat toate rapoartele JNC, cu excepția JNC 8, un document revizuit de doar 25 de experți naționali.

De la raportul de șase pagini din JAMA în 1977, rapoartele s-au extins considerabil la un raport de 47 de pagini în 2003, dar au regresat înapoi la un document de 13 pagini în JNC 8. De-a lungul anilor, ghidurile au subliniat o evaluare diagnostică acceptabilă științific, dar relativ simplă și au încurajat abordări ale tratamentului care, deși nu sunt potrivite pentru toți pacienții, s-au dovedit eficace.

Rapoartele JNC au fost criticate de unii anchetatori ca fiind prea simple sau prea complicate, nefuncționabile,

sau prea preocupat de considerente de cost. În general, totuși , au trecut testul timpului și au evoluat ca un ghid standard pentru managementul majorității pacienților hipertensivi.

Toate liniile directoare s-au bazat pe dovezi și până la Raportul panelului de experți, autorii au avut libertatea și capacitatea de a lucra la proiecte de cercetare cu industrie, dar în același timp erau fideli dovezilor disponibile pentru a lua decizii clinice generale solide. În mod interesant, raportul panelului de experți, care a fost considerat impecabil deoarece exclude persoanele care consultă pentru industrie, a avut doar modificări minime la ceea ce a fost prezentat în JNC 7 cu privire la abordările de management. Prin urmare, trebuie să existe o reevaluare a abordării draconice a liniilor directoare și să se implice oamenii care au produs și sunt familiarizați cu literatura de specialitate și care văd pacienți, mai degrabă decât oameni de știință sociali și populației familiarizați doar cu metodologia și statisticile.

Alte orientări din întreaga lume au recomandări similare cu orientările SUA, având în vedere că toate examinează date similare. Principalele aspecte ale unora dintre punctele comune și diferențele sunt prezentate în Tabelul 51.1 .

GHIDUL STATELE UNITE VERSUS INSTITUTUL NAȚIONAL PENTRU EXCELENȚĂ ÎN SĂNĂTATE ȘI ÎNGRIJIRI ȘI ORIENTARE EUROPEANĂ

Procesul de dezvoltare a ghidului NICE implică o serie de etape și, în multe feluri, procesul JNC 8 a replicat unele dintre caracteristicile procesului de dezvoltare a ghidului NICE . Înainte de a discuta caracteristicile cheie ale ghidului actual NICE privind hipertensiunea arterială, merită să reflectăm asupra procesului de elaborare a ghidului. Ghidul pentru hipertensiune arterială a fost actualizat ultima dată în 2011 (NICE CG 127).

Procesul de actualizare a ghidurilor NICE are în general un ciclu de 5 ani. Procesul începe cu supravegherea cercetărilor publicate de la momentul limită pentru revizuirea anterioară a ghidului, pentru a determina dacă există zone ale ghidului existent care ar putea justifica o actualizare pe baza unor noi dovezi. Dacă există dovezi noi, aceasta încadrează „sfera propusă" a actualizării liniilor directoare. O caracteristică importantă a procesului de orientare NICE este implicarea cu o serie de părți interesate ca parte a consultării privind domeniul de aplicare propus pentru orice actualizare a ghidului. Aceste părți interesate variază de la societăți medicale specializate, grupuri de pacienți, furnizori de servicii medicale și industria farmaceutică. Comentariile din procesul de stabilire a domeniului de aplicare și baza deciziilor ulterioare privind domeniul final de aplicare al ghidului sunt postate online pentru o transparență deplină. Într-adevăr, transparența și consultarea mai largă sunt caracteristici cheie ale procesului de ghidare NICE.

Președintele și membrii grupului de dezvoltare a ghidului sunt numiți printr-un proces de aplicare și toate potențialele conflicte de interese sunt declarate și publicate. Odată ce domeniul de aplicare al actualizării ghidului a fost decis, o revizuire a dovezilor este comandată de către NICE și aceasta este întreprinsă de una dintre numeroasele organizații care au experiență în efectuarea unei analize sistematice complete a dovezilor. Aceasta poate include, de asemenea, o analiză a rentabilității dacă sunt avute în vedere schimbări majore în recomandări. Grupul de dezvoltare a ghidurilor revizuiește apoi rezultatele analizei dovezilor și decide dacă sunt necesare sau nu modificări ale ghidurilor existente și care ar trebui să fie modificările. Secțiunea „de la dovezi la recomandări" a ghidului descrie modul în care a evoluat gândirea în jurul recomandărilor și puterea gradării dovezilor. Înainte de publicarea ghidului final, are loc o nouă rundă de consultări cu părțile interesate.

În cea mai recentă actualizare a ghidurilor NICE (2011), NICE a făcut o serie de recomandări cheie care au schimbat practica clinică. În primul rând, a fost revizuit procesul de diagnosticare a hipertensiunii arteriale și s-a ajuns la concluzia că pentru a elimina „blana albă

hipertensiune arterială”, ar fi rentabil să se utilizeze monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM), bazată pe un prag mediu zilnic de 135/85 mm Hg sau mai mare, care ar fi echivalent cu un prag de TA de 140/90 mm Hg al unei clinici așezate. Propunerea a fost de a încuraja utilizarea *mai largă a monitorizării TA la domiciliu sau a ABPM.* Hipertensiune arterială în stadiul 1 cu risc scăzut (adică, persoanele mai tinere cu 10 ani cu risc cardiovascular mai mic de 20%, fără diabet, boală renală cronică sau afectare a organelor țintă) au fost inadecvate și beneficiile tratamentului au fost incerte recomanda tratarea la 140/90 mm Hg la persoanele tinere cu risc mai mic dar a adoptat un prag mai mare de 150/90 mm Hg pentru persoanele cu varsta peste 60 de ani; deoarece vârsta este un factor de risc major, astfel de pacienți ar prezenta un risc evident mai mare decât persoanele mai tinere cu un prag de tratament mai agresiv.

TABLE 51.1 Summary of Different International Guideline Statements

CATEGORIES	NICE[a] 2011	ESH/ESC 2013	ASH/ISH 2014	AHA/ACC/CDC 2013	JNC 8[a] 2014
Definition of hypertension	>140/90 and daytime ABPM (or home BP) > 135/85	>140/90	>140/90	>140/90	Not addressed
Drug therapy/low- risk patients after nonpharm treatment	>160/100 or daytime ABPM > 150/95	>140/90	>140/90	>140/90	<60 years of age >140/90; >60 years of age >150/90
Beta-blockers: first line drug	No	Yes	No	No	No
Diuretic	Chlorthalidone, indapamide	Thiazides, chlorthalidone, indapamide	Thiazides, chlorthalidone, indapamide	Thiazides	Thiazides, chlorthalidone, indapamide
Initial single pill combo Rx	Not mentioned	Markedly elevated BP	>160/100	>160/100	>160/100
Blood pressure targets	<140/90 >80 years of age; <150/90	<140/90; <80 years of age, SBP 140-150; SBP < 140 in fit patients. Elderly >80 years of age, SBP 140-150.	<140/90 >80 years of age; <150/90	<140/90 Lower targets may be appropriate in some patients including the elderly	<60 years of age <140/90; >60 years of age <150/90
Blood pressure target in diabetes	Not addressed	<140/85	<140/90	<140/90 Consider lower targets	<140/90

[a]Expert panel report.
AHA/ACC/CDC, American Heart Association/American College of Cardiology/Centers for Disease Control and Prevention; *ASH/ISH,* American Society of Hypertension/ International Society of Hypertension; *ABPM,* ambulatory blood pressure monitoring; *BP,* blood pressure; *ESH/ESC,* European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; *JNC,* Joint National Committee; *NICE,* National Institute for Health and Care Excellence; *Rx,* to take; *SBP,* systolic blood pressure.

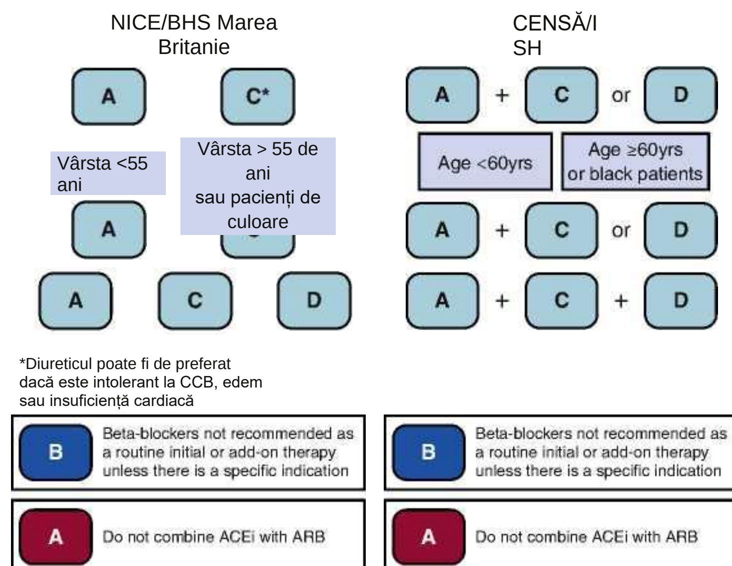
În conformitate cu ghidurile Societății Europene de Cardiologie/ Societății Europene de Hipertensiune (ESC/ESH), NICE a recomandat un prag de tratament sistolic mai mare, mai mare de 160 mm Hg (adică, hipertensiune arterială în stadiul 2, echivalent cu > 150 mm Hg folosind mediile ABPM în timpul zilei sau la domiciliu) la „vârstnicii foarte în vârstă”, adică la persoanele în vârstă sau care nu au împlinit vârsta de 80 de ani. Astfel, în afara raportului Comisiei de experți din SUA, orientările internaționale din Europa susțin un prag de tratament mai agresiv pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 80 de ani.

În ceea ce privește obiectivele de tratament, NICE a recomandat o țintă de TA mai mică de 140/90 mm Hg în clinica de tratament, ceea ce este în concordanță cu recomandările ESC/ESH, cu avertismentul din ambele ghiduri că o țintă mai relaxată de mai puțin de 150/90 mm Hg ar fi adecvată pentru persoanele cu vârsta de 80 de ani sau mai mult. Recomandările pentru persoanele cu vârsta de 80 de ani sau mai mult s-au bazat în mare parte pe concluziile studiului HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial). În schimb, ghidul JNC 8 a adoptat acest obiectiv de BP mai puțin agresiv pentru persoanele cu vârsta de 60 de ani sau mai mult, ceea ce a fost și rămâne surprinzător.

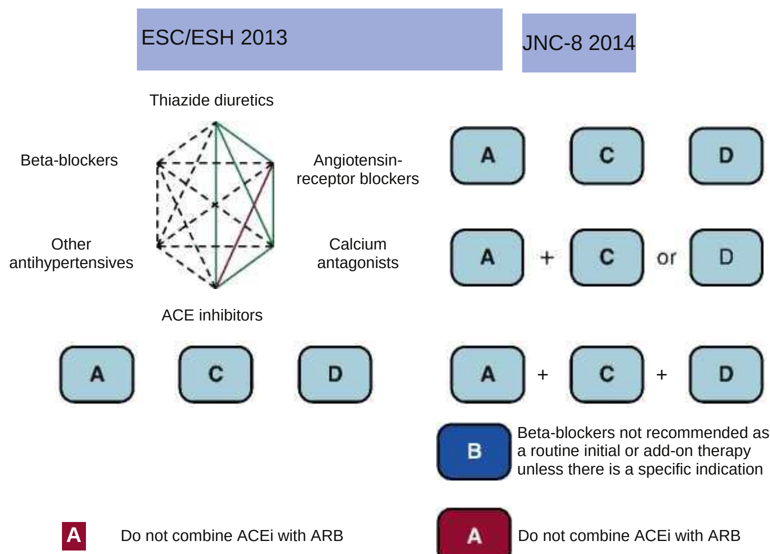
O caracteristică interesantă a recomandărilor ghidului privind obiectivele BP este că identifică ținta, dar nu definesc cu adevărat „cât de jos trebuie să ajungă”. Poate că o recomandare mai utilă ar fi să se recomande o „interval” cum ar fi sub 140 și să țintească între 130 și 135 mm Hg. În prezent, recomandările privind obiectivele BP sunt deschise. Va fi curios să vedem cum îndrumările NICE și ESC/ESH răspund la datele publicate recent din studiul SPRINT (Systolic blood Pressure INtervention Trial) din SUA, care a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore și a mortalității de toate cauzele la pacienții randomizați la o țintă a TA sistolice (SBP) față de ținta actuală de mai puțin de 4 mm Hg0 mm decât 20 mm Hg01 Hg. Acest beneficiu al tratamentului asupra rezultatelor clinice a fost asociat cu efecte adverse crescute în grupul tratat mai intens , ceea ce sugerează că este necesară o abordare mai personalizată a țintelor TA, individualizată în funcție de tolerabilitatea pacientului la țintele de TA mai scăzute.

O caracteristică interesantă a tuturor ghidurilor este convergența lor în ceea ce privește strategiile optime de tratament și în special combinațiile optime de medicamente. NICE a folosit nomenclatura ACD, unde A este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau un blocant al receptorilor angiotensinei II (ARB), C este un blocant al canalelor de calciu (CCB) și D este un diuretic de tip tiazidic (Fig. 51.2) . NICE, JNC 8, ESC/ESH și îndrumările Societății Americane de Hipertensiune/Societății Internaționale de Hipertensiune (ASH/ISH) sunt de acord că ar trebui să existe o utilizare mai largă a combinațiilor de terapie medicamentoasă și că combinația optimă de două medicamente ar fi A+C sau A+D, cu NICE oferind o direcție mai puternică decât celelalte îndrumări către A+C (această analiză a costurilor a fost eficientă a NICE). atenuarea utilizării preferate a tiazidei din cauza costului riscului crescut de a dezvolta diabet). Combinațiile preferate de trei medicamente pentru toate ghidurile au fost A+C+D.

În ceea ce privește terapia inițială, NICE utilizează o stratificare de vârstă și grup etnic, argumentând că pentru persoanele mai tinere (cu vârsta <55 de ani) un medicament A ar produce de obicei cea mai eficientă scădere a TA, în timp ce pentru cei peste 55 de ani și cei de origine africană la orice vârstă, un CCB ar fi, în general, preferat ca tratament inițial. Ghidul US JNC 8 este mai puțin prescriptiv și sugerează că oricare dintre A, C sau D sunt potrivite ca terapii inițiale (Fig . 51.3).



SMOCHIN. 51.2 Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) Ghid pentru algoritmi de tratament pentru hipertensiune arterială. *A,* inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocant al receptorilor angiotensinei II (ARA); *C,* blocant al canalelor de calciu (CCB); *D,* diuretic de tip tiazidic. *(De la Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance.* BMJ. *2011;343:d4891.)*



SMOCHIN. 51.3 Compararea abordărilor din ghidul european și al Statelor Unite. *A,* inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocant al receptorilor angiotensinei II (ARA); *C,* blocant al canalelor de calciu (CCB); *D,* diuretic de tip tiazidic. *(Din Reference 5 și Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertensive: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*
.

Îndrumările ESC/ESH diferă cel mai mult în ceea ce privește terapia inițială, sugerând că A, C, D, beta-blocante sau alte tratamente ar fi toate opțiunile potențiale de terapie inițială, decizia bazată pe profilul pacientului și indicațiile specifice și contraindicațiile pentru fiecare medicament, (Fig. 51.3). Acest lucru este oarecum dificil de reconciliat atunci când se iau în considerare combinațiile preferate de tratament conform ghidului ESC/ESH, care sunt A+C sau D sau C+D, cu alte cuvinte, nu recomandă cu fermitate celelalte medicamente ca parte a terapiei combinate optime de care ghidul notează că majoritatea oamenilor vor avea nevoie. Astfel, în afară de câteva diferențe minore, toate îndrumările din SUA, ESC/ESH și NICE au convergat către A, C și D fiind tratamentele medicamentoase recomandate în mod obișnuit, combinate ca A+C+D și apoi A+C+D.

În cele din urmă, toate liniile directoare recomandă ca sfaturi privind stilul de viață să fie oferite tuturor pacienților cu hipertensiune arterială, indiferent dacă sunt tratați sau nu. Dacă este implementat eficient, acest lucru poate
atenuează necesitatea tratamentului medicamentos la pacienții cu - hipertensiune arterială prehipertensivă sau hipertensiune în stadiul 1 și, de obicei, va crește eficacitatea terapiei medicamentoase concomitente atunci când este necesar. Ghidul privind stilul de viață a rămas consecvent în recomandarea strategiilor care pot ajuta la scăderea tensiunii arteriale, cum ar fi menținerea unei greutăți corporale sănătoase, participarea la exerciții aerobice regulate, moderarea aportului zilnic de sodiu și evitarea consumului excesiv de alcool. Multe dintre acestea, împreună cu renunțarea la fumat și cu o dietă echilibrată și sănătoasă, vor ajuta și la reducerea riscului de boli cardiovasculare.

În rezumat, există acum mult mai multe puncte de convergență - versus divergență în liniile directoare internaționale pentru hipertensiune. Deși baza de dovezi este aceeași pentru toți, este de așteptat o oarecare divergență pe baza capacității unei regiuni de a finanța și, prin urmare, de a susține recomandări specifice ale ghidului, și dacă în analiză este luată în considerare rentabilitatea mai degrabă decât doar eficiența. Merită să reflectăm asupra faptului

că schimbările aparent subtile ale pragurilor sau țintelor TA pot avea un impact major asupra numărului de persoane tratate în întreaga țară și asupra cât de mult tratament primesc, toate acestea având un impact uriaș asupra „costului recomandării”. Acestea fiind spuse, NICE, în analiza cost-eficacității din 2011, a demonstrat că tratarea hipertensiunii arteriale a fost foarte rentabilă și că opțiunea cea mai puțin rentabilă pentru sistemul de sănătate a fost „fără tratament”, deoarece costul creșterii rezultate din morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară depășește costul prevenției.

Referințe

1. www merriam-webster com/dictionary/guideline, 2015 www.merriam-webster.com/dictionar/guideline .
2. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J. Către practici clinice bazate pe dovezi : un sondaj internațional de 18 programe de ghiduri clinice. *Int J Qual Health Care* . 2003;15:31-45.
3. Dezvoltarea și validarea unui instrument internațional de evaluare pentru evaluarea calității ghidurilor de practică clinică: proiectul AGREE. *Qual Saf Health Care* . 2003;12:18-23.
4. Raportul Institutului de Medicină. 2011. Tip Ref: Pamflet
5. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Orientări bazate pe dovezi din 2014 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8). *JAMA* . 2014;311:507-520.
6. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Dovezi științifice care stau la baza ghidurilor de practică clinică ACC/AHA. *JAMA* . 2009;301:831-841.
7. Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, Neumann I, Schunemann HJ, Guyatt GH. Luând în considerare conflictele de interese intelectuale, pe lângă cele financiare, s-au dovedit importante într-un ghid de practică clinică: un studiu descriptiv. *J Clin Epidemiol* . 2014;67:1222-1228.
8. Minter RM, Angelos P, Coimbra R, et al. Managementul etic al conflictelor de interese: standarde propuse pentru societățile academice de chirurgie. *J Am Coll Surg* . 2011;213:677-682.
9. Reames BN, Krell RW, Ponto SN, Wong SL. Evaluarea critică a ghidurilor de practică clinică oncologică. *J Clin Oncol* . 2013;31:2563-2568.
10. Williams MJ, Kevat DA, Loff B. Ghiduri de conflict de interese pentru ghiduri clinice. *Med J Aust* . 2011;195:442-445.
11. Berra K. Managementul cazurilor de asistentă medicală îmbunătățește implementarea ghidurilor pentru reducerea riscului de boli cardiovasculare? *J Cardiovasc Nurs* . 2011;26:145-167.
12. Tra J, van dW, I, Appelman Y, de Bruijne MC, Wagner C. Aderarea la liniile directoare pentru prescrierea medicamentelor de prevenire secundară la externarea după sindromul coronar acut: un studiu multicentric. *Neth Heart* J. 2015;23:214-221.
13. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. II. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mm Hg. *JAMA* . 1970;213:1143-1152.
14. Moser M. Evoluția tratamentului hipertensiunii arteriale din anii 1940 până la JNC V. *Am J Hypertens* . 1997;10:2S-8S.
15. Moser M. De la JNC I la JNC 7 — ce am învățat? *Prog Cardiovasc Dis* . 2006;48:303-315.
16. Raportul Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Un studiu de cooperare. *JAMA* . 1977;237:255-261.
17. Raportul din 1980 al Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1980;140:1280-1285.
18. Raportul din 1984 al Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1984;144:1045-1057.
19. Raportul din 1988 al Comitetului național mixt pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1988;148:1023-1038.
20. Al cincilea raport al Comitetului Național Mixt pentru Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC V). *Arch Intern Med* . 1993;153:154-183.
21. Al șaselea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Arch Intern Med* . 1997;157:2413-2446.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. *Hipertensiune arterială* . 2003;42:1206-1252.

Index

Note: Page numbers followed by f, t, and b indicate figures, tables, and boxes, respectively.



B





C







E



F

G

H



eu

J

K

L



N







S

T



U

V

W



3. Testați toate stetoscoapele și manșetele. Fiecare stetoscop și manșetă BP trebuie verificate periodic pentru uzură, deteriorare și scurgeri.

Tabelul 10.1 prezintă principalele avantaje și limitări ale HBPM. HBPM este disponibil pe scară largă și bine acceptat de

1. Temele paralele de prevenire se concentrează acum pe tratamentul factori de risc cunoscuți, în special hipertensiune arterială și diabet, și utilizarea biomarkerilor pentru a detecta dovezi subclinice de disfuncție ventriculară. Nu se știe dacă concentrarea asupra hipertensiunii arteriale la cei cu risc cardiovascular crescut *și* profiluri crescute de biomarkeri ar crește și mai mult beneficiul tratamentului definitiv al hipertensiunii arteriale.

17 țări cu venituri mari, cu venituri medii și cu venituri mici pe
5 continente. Studiul PURE a fost conceput pentru a răspunde la întrebări
cel mai scăzut în țările cu venituri mici, ratele cardiovaselor majore
boala culara si mortalitatea au fost mult mai mari in low-decat
pacienți cu microalbuminurie și 78% până la 96% dintre pacienți
tes, prevalența hipertensiunii este de aproximativ 30% la cei cu
în afara bolii de rinichi. [12] Cu toate acestea, o dată cu boala renală diabetică
cu albuminurie se dezvoltă, prevalența hipertensiunii arteriale paral
bolile observate în diabetul de tip 2. Persoanele cu diabet au
o speranță de viață mai scurtă cu o povară mare de comorbidități
comparativ cu cei fără diabet. [11,12] Ei mai ales
sunt expuse riscului de dezvoltare macrovasculară (cardiovasculară) și
și neuropatie) care sunt agravate de hipertensiune arterială.

Printre adulții cu vârsta de 18 ani și peste cu un diagnostic de
diabet zaharat, comparativ cu adulții fără diabet, ajustat